FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1941 N° 28

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

ROUX Edouard Gilbert

Né le 19 Février 1914, à La Bourboule (Puy-de-Dôme)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DES EAUX MINÉRALES

Eaux Minérales et Fonctions de Digestion

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE MODERNE, 15, RUE DU PORT
—
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE 1941 N°

Thèse présentée pour le Doctorat en médecine

PAR

ROUX Edouard Gilbert

Né le 19 Février 1914, à La Bourboule (Puy-de-Dôme)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DES EAUX MINÉRALES

Eaux Minérales et Fonctions de Digestion

Président : M. CASTAIGNE, Professeur

CLERMONT-FERRAND
IMPRIMERIE MODERNE, 15, RUE DU PORT
—
1941

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Doyen ..... MM. A. FORSTER ✻ ⚜ I.
Assesseur ..... P. ROHMER ✻ ⚜ I.

PROFESSEURS TITULAIRES

Clinique médicale B	MM. AMBARD ✻ ⚜ I.
Embryologie et Tératologie	ANCEL ✻ ⚜ I.
Clinique neurologique	BARRÉ ✻ ⚜ I.
Histologie	N.
Clinique O. R. L.	N.
Anatomie	FORSTER ✻ ⚜ I.
Thérapeutique chirurgicale	FONTAINE ⚜ A.
Chimie biologique	NICLOUX O. ✻ ⚜ I.
Hygiène et Bactériologie	OBERLING ✻ ⚜ I.
Clinique dermatologique	PAUTRIER O. ✻ ⚜ I.
Clinique psychiâtrique	PFERSDORFF ✻ ⚜ I.
Clinique ophtalmologique	REDSLOB ✻ ⚜ I.
Clinique gynécologique et Accouchements	REEB ⚜ I.
Clinique infantile	ROHMER ✻ ⚜ I.
Physiologie	SCHAEFFER ✻ ⚜ I.
Pharmacologie et Médecine expérimentale ..	SCHWARTZ ⚜ I.
Médecine légale et Médecine sociale	SIMONIN ✻ ⚜ A.
Hydrologie et Climatologie	VAUCHER ✻ ⚜ I.
Physique biologique	VLÈS ✻ ⚜ I.
Clinique chirurgicale B.....	WEISS ✻ ⚜ A.
Clinique médicale A	N.
Anatomie pathologique	N.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Histologie	MM. ARON ✻ ⚜ I.
Anatomie	BELLOCQ ✻ ⚜ I.
Anatomie pathologique	GÉRY ⚜ I.
Clinique gynécologique et accouchements	KELLER ✻ ⚜ I.
Clinique médicale A.	HANNS ✻ ⚜ I.

CHARGÉS DE COURS ET AGRÉGÉS

MM. CALLOT.
KAYSER ⚜ A.
ROMEY O. ✻ ⚜ A.
TULASNE.
KLEIN
REISS ⚜ A.
SACREZ.
MM. GELMA ✻ ⚜ I.
HUMBERT ✻ ⚜ A.
WARTER.
THIVOLLE ⚜ A.

CHARGÉ D'UN COURS COMPLÉMENTAIRE

M. ROEDERER ⚜ I.

PROFESSEURS HONORAIRES

M. CHAVIGNY C. ✻ ⚜ I.
M. STOLZ ✻ ⚜ I.
M. WEILL ✻ ⚜ I.
M. LERICHE ✻ ⚜ I.
M. BOUIN ✻ ⚜ I.

AGRÉGÉS LIBRES

M. SIMON ✻ ⚜ A.
M. KREIS ⚜ A.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

Témoignage de mon affection et de ma reconnaissance.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur CASTAIGNE

Professeur de clinique médicale,
Médecin des Hôpitaux de Paris,
Directeur de l'Ecole de plein exercice de Médecine
et de Pharmacie de Clermont-Ferrand,
Membre associé national de l'Académie de Médecine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse, nous donnant une nouvelle marque de la grande bonté et de la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner au cours de nos études.

Qu'il veuille bien trouver ici un faible témoignage de notre très respectueuse reconnaissance.

A NOTRE JURY DE THÈSE

Respectueux hommage

A NOS MAITRES DE L'UNIVERSITÉ DE CLERMONT-FERRAND

Monsieur le Professeur P. DODEL

Professeur de Physiologie. — Lauréat de l'Académie de Médecine,
Médecin des Hôpitaux,
Docteur es-sciences.

Monsieur le Docteur G. DASTUGUE

Professeur suppléant de Physiologie,
Lauréat de la Faculté et de l'Académie de Médecine,
Pharmacien en Chef des Hôpitaux,
Docteur en Pharmacie,
Docteur es-sciences.

Qui non seulement nous ont inspiré le sujet de cette thèse, mais qui nous ont constamment dirigé et guidé au cours de son élaboration ; témoignage de notre vive et respectueuse reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ET DE L'ECOLE DE PLEIN EXERCICE

DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE CLERMONT-FERRAND

A TOUS NOS MAITRES

DES HOPITAUX DE CLERMONT-FERRAND

A TOUS NOS MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX DE LYON

A TOUS MES CAMARADES D'ETUDES

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Depuis les travaux de Fleig et de Billard qui, dès 1908, furent les premiers à considérer les eaux minérales comme de véritables médicaments, dont il importe de déterminer l'action sur l'organisme par les méthodes physiologiques, et qui doivent être qualifiés à juste titre de créateurs de l'hydrologie expérimentale, bien des auteurs se sont efforcés à leur tour d'apporter leur contribution à une œuvre dont, de prime abord, le maître montpelliérain et le maître clermontois avaient posé toutes les bases.

Villaret et Justin-Besançon, à Paris ; Duhot, à Lille ; Santenoise et Merklen, à Nancy ; Piery et Milhaud, à Lyon ; Puech, à Montpellier, les collaborateurs et élèves de Billard, à Clermont, pour ne citer que des auteurs français, ont, à leur exemple, réussi par leurs efforts multiples à fournir à la clinique thermale des indications de plus en plus précises et une justification incontestable.

Aussi, après vingt-cinq ans de telles recherches, a-t-il paru utile à nos maîtres, M. le professeur Dodel et M. le docteur Dastugue, de tenter une synthèse des résultats obtenus, afin de mieux dégager le chemin qu'il reste à parcourir. De cette synthèse, il nous a été confié un chapitre : celui de l'action des eaux minérales sur les

processus digestifs. Ecartant de parti pris tous les travaux reposant uniquement sur la clinique, qui, quelle que soit leur valeur, ne sauraient trouver place ici, nous avons divisé notre exposé en deux parties.

1° Recherches effectuées *in-vitro :* action des eaux minérales sur les ferments et les organes à fibre musculaire lisse, isolés ou en survie.

2° Recherches effectuées *in-vivo :* sur l'absorption des eaux minérales ingérées, leur action sur la motricité du tube digestif, les secrétions gastriques, intestinales et biliaires et les processus de fermentation.

A la fin de cet essai, nos remerciements vont tout d'abord à MM. les professeurs P. Dodel et G. Dastugue, qui non seulement nous ont indiqué ce travail, mais qui ont mis à notre disposition toute la documentation de leurs archives, et qui nous ont constamment apporté l'appui de leurs directives et de leur expérience.

Ces remerciements nous les adressons également à M. le professeur Castaigne, à notre jury de thèse et à tous les maîtres qui nous ont fait bénéficier de leur exemple et de leur enseignement.

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES IN-VITRO

CHAPITRE I

EAUX MINÉRALES ET FERMENTS

Les diastases, qui jouent un rôle important dans la vie de tous les organismes, sont très sensibles à l'action des agents extérieurs. C'est ainsi que certaines eaux minérales exercent *in-vitro* une influence manifeste sur les processus diastasiques. On a donné à cette influence le nom de pouvoir zymosthénique. Le mot est du professeur Henri Roger, de deux racines grecques qui signifient levain et force.

Après l'expérience princeps de Courbin sur le pouvoir zymosthénique des eaux de Bagnères-de-Bigorre vis-à-vis de la ptyaline, des travaux analogues ont été entrepris par Lœper, Mougeot et Aubertot d'une part, Dastugue d'autre part, et étendus par eux à un nombre considérable d'eaux minérales et ferments si bien que cette action peut être considérée à l'heure actuelle comme une propriété générale des eaux minérales.

Diastases et coferments minéraux. — Depuis la découverte, en 1832, par Payen et Persoz, d'une substance extraite de l'infusion de malt et capable de

saccharifier une grande quantité d'empois d'amidon, on a étendu le nom de diastase à tous les produits analogues capables de transformer un poids de substance hors de proportion avec leur propre poids. La mise en valeur de ces nouveaux facteurs biologiques devait s'avérer rapidement si considérable que Claude Bernard écrivait, en 1878 : « Leur rôle dans les manifestations de la vie est d'une importance capitale et ce n'est pas trop s'avancer que de dire qu'ils contiennent en définitive le secret de la vie. » Cependant, et pendant longtemps, les seules diastases animales connues ont été celles du tube digestif. Mais ces agents, comme l'indique leur nom de sécrétion externe, sont en réalité déversés hors de l'organisme et jouent un rôle préparatoire aux véritables phénomènes de la nutrition.

Ceux-ci se passent au niveau des tissus et les agents du travail de nutrition intérieure de la cellule sont encore les diastases. « C'est là une des acquisitions les plus importantes de la biologie moderne » (Lambling). C'est l'étude de ces phénomènes d'autolyse, poursuivie longuement et systématiquement, qui a permis d'établir la notion de diastases cellulaires considérées comme agents de la nutrition des tissus, tout en en révélant la diffusion et la multiplicité.

L'action de ces diastases porte à la fois sur les protides, les lipides et les glucides. Suffisamment prolongée, elle aboutit à la liquéfaction complète des fragments d'organes prélevés aseptiquement sur l'animal et laissés au contact d'antiseptiques. Ces nombreuses diastases protéolytiques, thrombase, lipase, nucléase, amylase, maltase, oxydases, grâce à la réversibilité de leur action qui en fait tout à la fois des agents de simplification et de construction moléculaire, grâce à la sensibilité particulière qu'elles présentent vis-à-vis de certains agents extérieurs, coopèrent aux opérations complexes qui sont à la base de la nutrition cellulaire. L'on peut schématiser

de la manière suivante cette influence des agents extérieurs, notamment des éléments minéraux : tout d'abord ceux-ci peuvent jouer le rôle d'agents zymosplastiques (Dastre) servant à transformer un proferment en ferment ; telles la pepsine et la chimosine qui existent à l'état de proferment dans la muqueuse stomacale et que l'acide chlorhydrique étendu fait passer à l'état de pepsine et de chimosine active ; le proferment de la fibrine est transformé en thrombase en présence des sels de chaux. Les éléments minéraux peuvent encore tenir la place de ce que Gabriel Bertrand a appelé les coferments ; aujourd'hui, en effet, la collaboration nécessaire de l'enzyme et d'une substance chimiquement définie, au cours de l'action diastasique, doit être admise comme une certitude. C'est ainsi que la laccase perd toute son activité en l'absence totale de sels de manganèse et que l'action lipasique du suc pancréatique est très notablement augmentée par la présence de sels biliaires qui doivent être considérés comme le coferment de cette lipase. Les coferments ne sont pas toujours des substances aussi simples. On sait, par exemple, que le coferment de la zymase de la levure de bière a pu être identifié à une pyridine-adénine-dinucléotide (Von Euler) ; de même la co-carboxylase est un ester pyro-phosphorique de l'aneurine, c'est-à-dire de la vitamine B1. C'est d'ailleurs une tendance de plus en plus générale à l'heure actuelle de considérer les vitamines comme les coferments indispensables au processus des réactions diastasiques tissulaires si nombreuses de l'organisme.

Assez proche des co-diastases se placent les agents zymo-excitateurs de Dastre, ou zymosthéniques de Roger, c'est-à-dire les divers acides, bases, sels ou autres substances chimiquement définies qui exercent une action adjuvante, mais non indispensable, sur le travail diastasique ; il est d'ailleurs assez difficile de séparer rigoureusement, dans tous les cas, coferments

et substances adjuvantes. Remarquons simplement que les coferments obéissent habituellement à la loi du tout ou rien, c'est-à-dire que la courbe représentative de leur action présente un seuil alors que celle des agents favorisants possède habituellement un point optimum.

L'influence des éléments minéraux est encore plus étendue. Ils peuvent puissamment agir par les modifications de la réaction qu'ils impriment au milieu ambiant. Il est enfin difficile de refuser à certains d'entre eux cette qualité de catalyseur qui les place sur un plan voisin des diastases elles-mêmes. Renvoyant pour l'étude générale du pouvoir zymosthénique au travail de Dastugue sur cette question (1934), nous nous contenterons de relever ici les expériences relatives aux seules diastases que nous ayons à envisager, c'est-à-dire celles de l'appareil digestif.

Amylases salivaire et pancréatique. — Il a été établi tout d'abord (Lœper, Mougeot et Aubertot) que les eaux bicarbonatées sodiques, calciques ou mixtes n'ont pas par elles-mêmes d'action amylolytique, car on peut les laisser en contact prolongé avec de l'empois d'amidon sans que celui-ci soit attaqué par elles. Par contre, si l'on fait un mélange d'empois d'amidon et d'eaux minérales variées, et si l'on ajoute un peu d'amylase en proportion constante, on constate que la saccharification s'effectue beaucoup plus vite dans les tubes d'eaux minérales que dans les tubes d'eau ordinaire, d'eau distillée ou d'eau bicarbonatée à 5 pour 1.000.

On peut se servir du procédé à la touche, déjà employé par Courbin, et qui consiste à suivre la saccharification de minute en minute par la coloration que donne la solution amylacée avec la liqueur de Gram. On peut également arrêter par chauffage la saccharification dans les tubes et noter à ce moment la teinte donnée par la réaction précédente. Mais il est préfé-

rable de doser le maltose produit dans chaque tube en des temps égaux. Il devient en effet possible, en divisant la quantité correspondante néoformée dans le tube d'eau minérale par la quantité correspondante du tube témoin, d'obtenir un quotient appelé « indice zymosthénique » (Lœper, Mougeot et Aubertot). Il en va ainsi pour l'expérience suivante.

Des tubes à essai contiennent chacun 5 cm3 d'empois d'amidon à 5 p. 100 et 20 cm3 d'eau à étudier. On y ajoute 4 gouttes de la macération d'extrait de pancréas et on arrête la fermentation au bout de dix minutes par chauffage à 100°.

Sources	Sucre en mg.	Indice zymosthénique	Réaction au Gram
Royat Saint-Mart	40	4	incolore
Vichy Célestins	35	3,5	incolore
Vals St-Jean (bouillie)	27	2,7	violet clair
Châtel-Guyon Gubler ..	25	2,5	incolore
Châtel-Guyon (bouillie)	25	2,5	incolore
Royat Velleda	25	2,5	incolore
Vals Saint-Jean	21	2,1	violet clair
Choussy-Perrière	20	2	incolore
Royat Saint-Victor	17,5	1,7	brun très clair
Eau de Paris	10	1	bleu noir moyen
CO3 NaH à 5 p. 1.000 ..	9	0,9	bleu noir foncé
Eau distillée	5	0,5	bleu noir moyen

L'eau minérale sodique d'Alet a un indice de 1,0 à 1,2 de même que les chlorurées magnésiennes de Brides et Montmirail. Les sulfatées calciques (Capvern, Vittel, Contréxéville) sont indifférentes. Il en est de même des oligo-métalliques cuivreuses (Saint-Cristau) et séléniées (Saint-Aré) où les indices vont de 0,9 à 1,1.

Voici les indices zymosthéniques de quelques eaux sulfureuses :

Eaux minérales	Amylase salivaire non éventée	Amylase salivaire éventée	Amylase pancréatique non éventée	Amylase pancréatique éventée
La Bassère	1,6	1,3	1,4	0,9
Allevard	1,8	1,3	1,9	1,0
Enghien	1,9	1,5	1,6	1,0
Challes	2,6	1,9	3,2	2,0

Signalons encore les recherches de Gasperino Gasperini (1927) établissant l'action favorable des eaux sulfureuses de Poretta, de Castella Morre di Stabia et d'Albulle sur l'amylase salivaire et les recherches de Dastugue (1932) sur les eaux minérales de Châteauneuf-les-Bains.

Nous nous arrêterons avec plus de détails sur les expériences entreprises de façon très développée par Dastugue relativement au pouvoir zymosthénique d'une quarantaine d'eaux minérales vis-à-vis de l'amylase pancréatique et au mécanisme de cette action. L'auteur s'est servi de pancréatine du Codex sous forme de solution hydro-glycérinée à 1 p. 200. Cette solution était passée un grand nombre de fois sur coton, puis filtrée sur papier. On obtient ainsi un milieu limpide et surtout homogène, ce qui est évidemment essentiel, et dans lequel l'activité du ferment reste constante pendant un temps considérable. Quant à l'empois, il est de fécule de pomme de terre à 2 ou 5 p. 100 préparé avec de l'eau distillée, en maintenant cinq minutes à la température de l'ébullition. On mélange, avant chaque série d'expériences, une quantité suffisante d'empois que l'on homogénise de façon très soigneuse avant de le répartir dans les échantillons pour assurer aux fermentations des conditions aussi exactement comparables que possible. Le sucre réducteur formé est dosé selon la méthode de Bertrand,

La fermentation terminée, la liqueur amylacée est filtrée et, au besoin, centrifugée. On en prélève 20 cm3 qui doivent contenir de 10 à 90 mg de sucre, disons arbitrairement, et pour simplifier, de maltose, on les ajoute à 20 cm3 de liqueur cuivrique et 20 cm3 de liqueur sodique et on chauffe à ébullition, qu'il faut maintenir modérée pendant trois minutes. On laisse déposer un instant l'oxydule de cuivre et on filtre sur verre pilé en s'aidant de la trompe à vide ; on lave le précipité ; on fait une deuxième décantation sur filtre et on dissout finalement l'oxydule de cuivre dans le sulfate ferrique sulfurique. Quand tout l'oxydule est dissous, on titre la liqueur, limpide, verte, obtenue par le permanganate de potassium à 5 p. 100. Les modifications apportées par Ambard à la méthode de Bertrand ont permis le dosage dans les cas où le sucre était en quantité la plus minime.

Il est à remarquer que les fermentations ont été conduites en présence d'un assez grand excès d'amidon, ce qui était nécessaire puisqu'on recherchait une activation de l'amylase se traduisant par des quantités de maltose les unes très supérieures aux autres, mais si la présence d'amidon n'influe pas sur la réduction de la liqueur de Felhing et si l'amidon non digéré s'élimine par décantation, sans difficulté, sauf dans le cas toutefois où la digestion est pratiquement nulle (moins de 0,5 cm3 de permaganate selon Ambard) il est bon cependant de séparer les flocons amylacés que l'on trouve au sein de l'empois, car ces substances s'agglomèrent à l'oxydule de cuivre et rendent sa dissolution fort laborieuse. C'est ainsi que dans ces cas la centrifugation avant dosage et l'application de la méthode d'Ambard ont rendu de grands services. Signalons également que, en recherchant l'activité de l'amylase dans les eaux de Challes, on a eu, au moment du mélange avec la liqueur de Felhing, un abondant précipité noir de sulfure de cuivre, mais il a suffi de déféquer avec la liqueur de

Courtonne pour tourner la difficulté. La sensibilité de ce dosage, malgré les causes de variation que l'on peut rencontrer, surtout au cours de la fermentation, atteint, si l'on y prend soin, l'ordre de 1/10e de cm3 de permanganate, sensibilité plus que suffisante étant données les différences autrement considérables que l'on constate en général entre les différents milieux étudiés.

Expériences. Vitesse de réaction. — Dans chaque expérience on dispose d'une série de flacons en pyrex. Le premier, qui sert de témoin, reçoit 100 cm3 d'empois d'amidon au toluène, une certaine quantité de pancréatine et 100 cm3 d'eau distillée. Les flacons suivants reçoivent la même quantité du ferment et de l'empois et 100 cm3 d'eau minérale. Le mélange est agité énergiquement au début, puis de temps en temps. Au sortir du bain-marie, maintenu à 55° pendant 15, 30 et 60 minutes, les flacons sont immergés dans l'eau bouillante pendant 10 minutes. Le dosage est effectué sur une prise d'essai de 20 cm3 et les résultats sont exprimés dans le tableau suivant où la première colonne correspond au nombre de cm3 de permanganate pour 10 cm3 de la solution ; la seconde au pouvoir réducteur exprimé en mg de cuivre, la troisième à la quantité de maltose exprimée en mg.

Durées de la fermentation	Eau de Vichy (Célestins)			Eau distillée		
15 minutes.....	10	92,8	85	0,8	7,2	6,5
30 minutes.....	11,6	107,6	100	1,0	9,2	8,5
60 minutes.....	13,4	124,3	113	1,4	12,9	11,5

On voit que l'influence de l'eau minérale sur la vitesse de la réaction est considérable et qu'elle s'exerce dès les premières minutes. Si on poursuit l'expérience plusieurs heures, jusqu'à ce que le taux du sucre réducteur néo-formé n'augmente plus, on s'aperçoit que la

quantité d'amidon hydrolisé dans le flacon à l'eau minérale reste très supérieure (plus de quinze fois) à ce qu'elle est en présence d'eau distillée. La technique adoptée précédemment montre que, dans chaque flacon, la concentration de l'eau minérale atteint 50 p. 100 ; si on diminue cette proportion, l'activation de la diastase diminue de façon parallèle pour être encore manifeste à une dilution de 1 p. 100.

L'action zymosthénique de l'eau de Vichy Célestins vis à vis de l'amylase pancréatique étant ainsi parfaitement établie par les expériences précédentes, l'auteur s'est demandé quels étaient les facteurs que l'on pouvait rendre responsables d'une telle influence.

La radioactivité tout d'abord peut être éliminée puisqu'il s'agit d'eaux minérales embouteillées depuis plusieurs jours.

L'influence de l'acidité ionique doit certainement être retenue, mais notons cependant, d'après Shermann, que le pH optima d'action de l'amylase pancréatique serait de 5,8 (7,0 pour d'autres auteurs), tandis que l'eau de Vichy qui, au griffon, a un pH de 6,7 conserve cependant son pouvoir zymosthénique après une ébullition qui fait monter ce pH à 8 et au-dessus.

L'influence des sels minéraux est mise en évidence par les deux expériences suivantes qui nous paraissent les plus démonstratives : avec une solution minérale artificielle renfermant une quantité de chlorure de sodium identique à celle de l'eau minérale elle-même à condition de porter le pH de cette solution saline à la même valeur que celui de l'eau de Vichy, soit par addition de bicarbonate de calcium, soit d'une solution tampon de phosphates.

En d'autres termes, il n'y aurait pour Dastugue *qu'un seul facteur chimiquement actif : le chlore ;* les autres sels minéraux, et en particulier les bicarbonates

alcalins et alcalino-terreux, n'agissant que par l'acidité ionique qu'ils impriment au milieu. Cette conclusion semble corroborée, d'une part, par les recherches des auteurs (notamment Ambard) sur les conditions d'action de l'amylase, et, d'autre part, par la classification d'un certain nombre d'eaux minérales suivant leur pouvoir zymosthénique déterminé dans des conditions analogues.

Pouvoir zymosthénique d'une quarantaine d'eaux minérales

La technique suivie est identique à celle qui a déjà été décrite. Pour obtenir l'indice zymosthénique tel qu'il a été défini par Lœper, Mougeot et Aubertot, il suffira de diviser les nombres obtenus pour les flacons d'eau minérale par celui du flacon témoin à l'eau distillée. Comme il a été trouvé pour ce dernier un chiffre très voisin de l'unité, soit 0,9, on a jugé inutile d'inscrire dans une colonne spéciale les indices zymosthéniques. L'acidité ionique des échantillons d'eau minérale embouteillée sur lesquels on a opéré a été soigneusement notée. Les différentes mesures ont été faites par la méthode colorimétrique à l'aide de tubes étalons préparés extemporanément par le mélange, en proportions convenables, de deux solutions de phosphate monopotassique et bisodique avec un colorant approprié. Le pH ainsi trouvé est habituellement différent de celui pris au griffon. Ce dernier a tendance à augmenter avec le temps pour les eaux bicarbonatées, mais d'autant moins que leur teneur en sels tampons, véritable réserve alcaline, est plus grande. Il en est de même pour les eaux sulfureuses des Alpes. Il s'agit toujours d'une perte par diffusion gazeuse d'un élément acide : l'acide carbonique, dans un cas, l'acide sulfhydrique, dans l'autre.

A l'inverse des eaux précédentes qui s'altèrent par augmentation du pH, certaines eaux sulfureuses éprou-

vent une chute importante du pH, c'est le cas de Luchon ; ces eaux fortement alcalines s'acidifient à l'air par oxydation de l'hydrogène sulfuré en acide sulfurique (Lescœur). Nous aurons l'occasion de revenir sur ces faits dans un instant.

Dans le tableau suivant, la première colonne représente donc la valeur des divers pH, la seconde le pouvoir zymosthénique exprimé sous forme du nombre de cm3 de permanganate qu'ont été capables de réduire 20 cm3 de liqueur hydro-amylacée en fin d'expérience.

Bourbonne	7,1	12,5
Royat Saint-Mart	6,6	12,5
Saint-Nectaire Mont Cornadore	7	12,2
Saint-Nectaire Saint-Cézaire	7	12,1
Saint-Nectaire Gros Bouillon	6,9	12,1
Châtel Gubler	6,6	12
Luxeuil Grand Bain	7,6	12
Le Breuil	6,9	11,9
La Bassère	7,8	11,8
Saint-Nectaire Parc	6,9	11,8
La Bourboule Choussy	7,1	11,8
Le Boulou Clémentine	7,1	11,7
Le Boulou	7	11,6
Vichy Célestins	7,1	11,5
Mont-Dore Chanteurs	6,5	11,4
Mont-Dore César	6,5	11,4
Mont-Dore Madeleine	6,4	11,3
Luxeuil Hygie		10,9
Saint-Honoré	7	10,7
Pougues Alice	6,3	10,4
Bussang Palmade	6,4	10,2
Luchon Bordeu	7,9	9,9
Challes	7,9	9,3

Enghien les Roses	7,1	8,9
Luxeuil Martin	6,9	8,8
Luxeuil ferrugineuse		8,6
Luxeuil Romaine	8,1	7,3
Vals Saint-Jean	6,2	6,2
Luchon Pré n° 1	8	6,1
Montmirail	7,9	5,9
La Roche-Posay Lucie	7,1	5,9
Eau de Ville	7,3	4,5
Royat Velleda	7,3	4,3
Luchon Ravie	8,1	3,8
Contréxéville Pavillon	7,3	3,5
Plombières-les-Dames	7,9	3,4
Vittel Grande Source	7,3	2,8
Ax Viguerie	8	2,7
Moligt Llupia	8	2
Evian Cachat	7,4	2
Eau distillée	5,2	0,9

Nous pensons avoir montré, il y a un instant, que les deux facteurs essentiels du pouvoir zymosthénique des eaux minérales vis à vis de l'amylase pancréatique sont l'ion Cl et le pH. L'on voudra bien admettre que les résultats précédents apportent à cette thèse une nouvelle confirmation.

Les eaux à fort pouvoir zymosthénique ont une teneur relativement élevée en chlorure de sodium : Bourbonne, 5,7 g pour 1.000 ; la Bourboule, 2,8 g ; le Boulou, 0,9 g ; le Mont-Dore, 0,36 g, etc... Celles dont le pouvoir zymosthénique est inférieur à celui de l'eau potable ont au contraire une teneur très faible de l'ordre de quelques centigrammes par litre : Royat Velléda et Contrexéville, 0,01 g. Ici et là, quelques exceptions : ainsi Montmirail qui, malgré une teneur en NaCl de 1,91 pour 1.000, a été trouvée faiblement zymosthénique par suite probablement de sa concentration saline totale

qui est très élevée. D'ailleurs, si la richesse de l'eau en NaCl et son pouvoir zymosthénique varient dans le même sens, il ne s'ensuit pas qu'il y ait entre les deux parallélisme absolu. C'est qu'en effet il y a pour le chlorure de sodium une zone optimale très étendue où l'activation varie à peine de 10 p. 100, alors que la concentration en NaCl peut varier de 0,50 à 2 pour 1.000. D'autre part, il faut tenir compte, comme nous l'avons déjà indiqué, du second facteur favorisant qui n'est autre que le pH de la solution.

Comment se répartissent les eaux minérales dont on a déterminé le pouvoir zymosthénique, dans la classification habituellement employée ?

Parmi les eaux à fort pouvoir zymosthénique (10 et au-dessus) ce sont les chlorurées sodiques (Bourbonne) et les bicarbonatées chlorurées sodiques (Saint-Nectaire, Luxeuil, Royat, la Bourboule, etc.) ou magnésiennes (Chatel-Guyon) qui l'emportent, et ce fait n'est pas pour nous surprendre, ayant souligné le rôle du chlorure de sodium. Dans la même catégorie, nous trouvons une sulfurée sodique (la Bassère), une sulfurée arsenicale chlorurée (Saint-Honoré), des bicarbonatées sodiques (Vichy, le Boulou) ou mixtes (Pougues). Parmi les eaux à pouvoir zymosthénique moyen (de 5 à 10), une bicarbonatée sodique (Vals), une sulfatée sodique (Montmirail), des sulfurées sodiques (Luchon), calciques (Enghien), mixtes (Challes) et des indéterminées (la Roche-Posay). Enfin parmi les eaux à très faible pouvoir zymosthénique (moins de 4,5), des sulfurées (Ax, Moligt), des sulfatées calciques (Vittel, Contrexéville) et des indéterminées (Plombières, Evian).

La classification actuelle des eaux minérales est à peu de chose près celle de Durand-Fardel (1862). Dans son traité thérapeutique des eaux minérales, il déclare que « la classification chimique est la seule qui, jusqu'ici du moins, permette de rassembler d'une manière métho-

dique les caractères les plus naturels des eaux minérales... » ; cette classification n'a pu se faire que d'après la considération du principe chimique prédominant. Mais il remarque, immédiatement après, qu'il a du parfois déroger à cette règle en établissant certaines classes, non sur une prédominance chimique absolue, mais sur la prédominance thérapeutique d'un principe qui n'existe lui-même qu'en proportions secondaires.

Maurice Perrin, de Nancy, a proposé de classer les eaux minérales en hyper, iso et hypotoniques par rapport au point cryoscopique du sérum sanguin ; en isocrématiques et anisocrématiques suivant que les principes minéralisateurs sont ou non en proportions assez équilibrées pour qu'aucun élément ne se trouve en quantité franchement prépondérante.

Allyre Chassevant groupe les eaux en quatre familles : eaux simples, sulfurées, arsenicales et ferrugineuses. Chacune de ces familles se subdivise en chlorururées, bicarbonatées, sulfatées. Dans chaque groupe, on note la concentration moléculaire : hypertonique, isotonique et hypotonique, et, finalement, la température : froides, hypothermales, homéothermales et hyperthermales.

Paul Blum (de Strasbourg) distingue les eaux alcalinisantes, stimulantes, diurétiques, reconstituantes, anticatarrhales, alcalinisantes stimulantes, diurétiques stimulantes, et énergétiques.

Peut-on dire qu'à côté de ces classifications d'ordre chimique, physico-chimique, ou thérapeutique, il y ait place pour *une classification d'ordre biologique* reposant sur l'ensemble de leurs propriétés pharmacodynamiques, comme le proposent Lœper et Mougeot ? S'il est possible de répondre par l'affirmative, l'on pourrait dire aussi que le tableau des pouvoirs zymosthéniques, inséré plus haut, constitue une ébauche imparfaite et incomplète certes, mais une ébauche tout de même de cette future classification biologique.

La dernière question posée par Dastugue est celle des *éléments zymofrénateurs*. Le premier de ces éléments n'est évidemment autre que le pH dont les valeurs situées au-dessous de 6,81 et celles au-dessus de 6,97 sont dangereuses pour le ferment ; mais cette action nocive est relativement faible. Si on met l'amylase au thermostat pendant une heure à 37°, sans empois, dans des milieux de pH 5,0 et 8,0, on trouve à la mesure ultérieure de l'activité du ferment en présence d'empois, que 2,50 pour 100 de celui-ci a été détruit (Ambard). Au sujet des ions défavorables, il paraît difficile de tenir compte, en ce qui nous concerne, des travaux d'un grand nombre d'auteurs, en particulier des recherches de Gerber qui portent sur les ferments amylolytiques d'origine végétale. D'après Shermann, Waymann et Da Fonca, le zinc et le cuivre auraient une action défavorable (celle du cuivre s'exerçant encore à la concentration de 1 pour 6 millions). L'existence de ces éléments a été révélée, par l'analyse spectrographique seule, il est vrai, dans l'eau de Vichy. En somme, si l'on veut bien se rappeler qu'une solution de NaCl à 0,043 pour 100 dans une solution de pH 7,1 a donné un pouvoir zymosthénique sensiblement égal à celui de l'eau minérale, on voudra bien convenir que, dans le cas précédent, l'influence nuisible de ces différents facteurs apparaît comme fort réduite.

Pour interpréter de façon correcte les résultats précédents, comme tous ceux obtenus en hydrologie expérimentale, il est nécessaire de savoir sous quel état se trouve l'eau minérale étudiée. Sans vouloir envisager la question complexe de la floculation des eaux minérales, qui dépasse le cadre que nous nous sommes assigné, nous tenons à souligner les différences d'action zymosthénique présentées par la même eau minérale vis à vis du même ferment, suivant que l'on envisage un échantillon non floculé ou floculé de cette eau. C'est ainsi qu'en examinant de façon systématique le pouvoir zymosthénique

d'un certain nombre d'eaux minérales vis à vis d'oxydo-réductases, DASTUGUE a montré, en 1938, que l'on obtenait des différences très considérables, suivant qu'il s'agissait d'échantillons de la même eau minérale floculée ou non floculée. La réaction mise au point par cet auteur est même si sensible qu'elle peut être employée comme un test très commode de différenciation pour la détermination du degré de floculation.

Conclusions

Les eaux minérales exercent une action incontestable sur les processus diastasiques étudiés *in-vitro*. Ce pouvoir zymosthénique est un phénomène d'ordre général, qui vaut pour le plus grand nombre des eaux minérales et des ferments, et en particulier pour les ferments du tube digestif. Dans certains cas, comme celui de l'amylase pancréatique (DASTUGUE), il a même été possible d'étudier ces phénomènes en détail et d'en élucider le mécanisme.

Quant à savoir dans quelle mesure les eaux minérales gardent encore ce pouvoir *in-vivo*, il est difficile de résoudre de façon quantitative cette question. Mais, du point de vue simplement qualitatif, il ne paraît guère douteux que l'on doive répondre par l'affirmative.

BIBLIOGRAPHIE

AMBART (L.) et TRAUMANN (S.). — Rôle associé des ions H + et Cl — dans l'activation de l'amylase. — *Bull. Soc. Chimie Bio.*, 1923-15-9, P. 1.262.

ARTOM et ORESTANO. — Cinétique comparée de la liquéfaction et et de la sacharification enzymatique de l'amidon.
1° Amylase des graines de soja. — *Bull. Soc. Chimie Bio.*, 1931, 31, P. 516.
2° Amylase du suc pancréatique. — *Bull. Soc. Chimie Bio.*, 1932, 14, P. 153.

BIERRY (H.). — Du rôle des électrolytes dans les actions diastasiques. — *Journal de Physio. et Patho. générale*, mars 1912.

BIERRY (H.). — Amylase pancréatique et ion Cl. — *C. R. Soc. Biologie*, 1922, 87, J. 1.111.

COURBIN (J.). — Action des eaux de Bagnères-de-Bigorre sur le pouvoir amylolytique de la salive. — *Gaz. Hebd. Soc. Médicale*, Bordeaux 1923, N° 9.

COURBIN (J.). — La découverte du pouvoir zymosthénique des eaux minérales. — *Gaz. Hebd. Soc. Médicale*, Bordeaux 1933.

COURBIN (J.). — La zymosthénie. — *Bull. Médical* de Bordeaux, 1933, N° 11 et 12, P. 47.

CUVIER (G.). — Etude de l'action de quelques eaux minérales sur la fermentation panaire et les diastases spécifiques d'une farine de froment. — *Journal Médical* de Bordeaux, 108, 1930, P. 524.

DODEL (P.) et DASTUGUE (G.). — Eaux minérales floculées et non non floculées. Modifications de leurs propriétés physiologiques. 2e note : floculation et pouvoir zymosthénique. — *Annales Société Hydrologie*, 1938.

DASTUGUE (G.). — Les eaux minérales de Châteauneuf-les-Bains. *Ann. Institut d'Hydrologie* de Paris, 1932, 8, N° 28.

DASTUGUE (G.). — Propriétés biologiques des eaux minérales de Châteauneuf-les-Bains. — *Ann. Institut d'Hydrologie*, Paris 1933, 8, N° 30.

DASTUGUE (G.). — Contribution à l'étude pharmacodynamique des eaux minérales. — *Bull. Soc. Pharmacie*, 1933, 40, N° 10, P. 532.

DASTUGUE (G.). — Contribution expérimentale à l'étude du pouvoir zysmosthénique des eaux minérales. — *Ann. Soc. Hydro.*, mars 1934.

DASTUGUE (G.). — Sur les pouvoirs imbibiteurs et zymosthéniques d'une quanrantaine d'eaux minérales. — *Presse Thermale et Climatique*, 1934.

DASTUGUE (G.). — Contribution expérimentale à l'étude pharmacodynamique des eaux minérales. Eaux minérales et diastases. — *Thèse Pharmacie*, 1934.

DASTUGUE (G.). — L'orientation actuelle de l'hydrologie expérimentale. — *Journal Médical Français*, 1938, 7, P. 239.

DODEL (P.) et DASTUGUE (G.). — Modifications des propriétés biologiques des eaux minérales après lipiprécipitation. — *C. R. Soc. Biologie*, 1932, CX, P. 776.

DODEL (P.). — L'analyse biologique des eaux minérales. — *Journal Médical Français*, 1932, 21, N° 3, P. 101.

DODEL (P.) et DASTUGUE (G.). — Activité cellulaire et crénothérapie. — *Centre Médical*, mars 1934.

DA FONCA. — Influence de quelques sels minéraux sur l'étude amylolytique de la pancréatine. — *C. R. Soc. Biologie*, 1922, FB, P. 1.033.

GERBER (P.). — Action de quelques sels minéraux du groupe aurique sur la saccharification de l'empois d'amidon par les ferments amylolytiques. Sels de zinc ; sels mercuriques et argentiques. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1911, 70, P. 139.

GERBER (P.). — Action des sels des métaux alcalins sur la saccharification de l'empois d'amidon par les ferments amylolytiques. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1911, 70, P. 149.
Sels platiniques, sels platineux et palladeux. Sels de magnésium, manganèse, fer et aluminium. — *C. R. Soc. Biologie*, 1911, 70, P. 727.

GODONNÈCHE (J.) et DASTUGUE (G.). — Contribution à l'étude du pouvoir zymosthénique de l'eau de Fenestre (La Bourboule). — *Presse Thermale et Climatique*, 1er mars 1933.

LŒPER (M.), MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (V.). — Le pouvoir zymosthénique des eaux minérales sur l'uréase du soja. — *Soc. de Chimie Bio.* — 1926, 8, P. 938.

LŒPER (M.) et MOUGEOT (A.). — Les eaux bicarbonatées possèdent une action activante sur les amylases. — *Soc. de Biologie*, 1925, 92, P. 569.

LŒPER (M.), MOUGEOT (A.) et AUBERTOT (V.). — Le pouvoir zymosthénique des eaux minérales. — *Presse Médicale*, 1927, N° 16.

LŒPER (M.) et MOUGEOT (A.). — Le pouvoir zymosthénique des eaux minérales envisagé au point de vue de la crénologie et de la biologie générale. — *Progrès Médical*, N° 20, 1927.

Lœper (M.), Mougeot (A.) et Aubertot (V.). — Action des eaux minérales sur les amylases. — *Soc. Hydro.* de Toulouse, 27 mars 1927.

Lœper (M.), Mougeot (A.) et Auberto' (V.). — Action zymosthénique des eaux minérales sur la trypsine pancréatique. — *Progrès Médical*, 1927, 43, P. 1.658.

Lœper (M.), Mougeot (A.) et Aubertot (V.). — La lipiprécipitation des cathions spécifiques et la détermination du pouvoir protecteur et zymosthénique des eaux minérales. — *Presse Médicale*, 23 avril 1932.

Lœper (M.), Mougeot (A.), Aubertot (V.) et Brisson de Laroche. — Le pouvoir zymosthénique des eaux minérales après lipiprécipitation. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1932, 110.

Lœper (M.), Mougeot (A.) et Aubertot (V.). — Essai du pouvoir zymosthénique *in-vitro* de certaines eaux minérales sur le ferment glycolytique du sang. — *C. R. Académie de Médecine*, 28 février 1933.

Mougeot' (A.) et Aubertot (V.). — Eaux minérales et activité de la sucrase de la levure de bière. — *C. R. Soc. Biologie*, 1925, P. 1.505.

Mougeot (A.) et Aubertot (V.). — Eaux minérales et oxydases. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1926, 84, P. 819.

Mougeot (A.) et Aubertot (V.). — Réaction des oxydases dans les eaux minérales. — *La Médecine*, 1926, 8, P. 613.

Mougeot (A.) et Aubertot (V.). — Pouvoir zymosthénique des eaux minérales sur la catalase hépatique. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1927, 96, P. 399.

Mougeot (A.). — Action des eaux minérales sur les micro-organismes et les ferments cellulaires. — *Soc. Internationale d'Hydrologie*, 16 octobre 1927. — *Arch. of Medical Hydro.*, janvier 1928.

CHAPITRE II

EAUX MINÉRALES ET MYO-NEURONE

I. — Action des eaux minérales sur l'intestin isolé. Principe de la méthode

La survie des organes isolés a été un objet d'expérience de prédilection pour les premiers chercheurs en hydrologie expérimentale.

Par conservation à la glacière dans les eaux minérales, Fleig, en 1909, a pu obtenir des contractions de l'œsophage excité électriquement, jusqu'à huit jours après la séparation du corps de l'animal. Billard et Fereyrolles (1911) ont pu faire travailler un muscle de grenouille pendant cinq jours, à la température du laboratoire, dans l'eau de la Bourboule, source Croizat.

Mais il s'agit là d'activités déterminées par un stimulus extérieur. Plus intéressant à étudier est le comportement des organes autonomes, tels que le cœur, les uretères et, dans le cas qui nous intéresse, l'estomac, l'intestin, la vésicule biliaire, qui, isolés dans une solution saline *in-vitro*, peuvent poursuivre leurs battements

ou leurs mouvements, suivant le rythme qui leur est propre, pendant un temps plus ou moins long. Là encore, plus que tout autre sérum artificiel, les eaux minérales justifient de façon éclatante le terme de milieux vitaux que Fleig, d'après ses expériences, se croyait en droit de leur attribuer.

Villaret, J. Besançon et leurs collaborateurs ont renouvelé cette méthode, déjà si intéressante, par la technique dite d'opposition : un organe isolé, comme un intestin de lapin, en survie *in-vitro* est mis en état de contracture ou de relâchement par une substance appropriée sympatho ou parasympathomimétique, sympatho ou parasympatholytique. Si on recherche ensuite l'action d'une eau minérale donnée, on s'aperçoit que certaines d'entre elles sont capables de faire cesser le spasme ou le relâchement et de ramener l'intestin à son état normal. La classification de ces agents ne vaut que pour les organes isolés et non pas l'organisme entier car la plupart des substances envisagées présentent une action amphotrope.

D'une façon générale, il faut distinguer :

a) Les excitants du sympathique : adrénaline, éphédrine, hordénine ;

b) Les paralysants du sympathique : ergotamine, corynanthine, bases xanthiques et les dérivés phénoxylés obtenus par synthèse (J. L. 407, J. L. 408, J. L. 415, J. L. 416, F. 883, etc...) ;

c) Les excitants du parasympathique : pilocarpine, ésérine, acétylcholine et ses dérivés ;

d) Les paralysants du parasympathique : atropine, scopolamine et certains esters d'amino-alcools (propivane, etc...).

A côté de ces substances agissant sur le muscle lisse par l'intermédiaire probable du système nerveux végétatif, il faut placer celles dont l'action se fait sentir

directement sur l'élément musculaire, et, là encore, il est nécessaire de distinguer deux groupes :

a) Les excitants musculaires tels que le chlorure de baryum, les digitaliques et les strophantines.

b) Les dépresseurs musculaires tels que la quinidine.

La méthode consiste à faire agir sur un muscle isolé l'une quelconque de ces drogues, sympathicomimétique, vagomimétique ou musculaire, et à rechercher si une eau minérale est capable de neutraliser ses effets. Les eaux minérales se comportent comme de véritables agents pharmacodynamiques antagonistes des poisons préalablement ajoutés, et cet antagonisme peut être réversible. On voit de suite l'intérêt et l'étendue du champ d'expérience proposé par l'école parisienne.

Technique. — L'étude de la survie de l'intestin de cobaye ou de lapin, animaux homéothermes, exige un thermostat où la constance de la température à 39° est assurée par un régulateur au toluène. Une éprouvette est placée dans le bain, remplie de liquide de Ringer, dans lequel est immergé un fragment d'intestin. Un courant d'oxygène ininterrompu arrive bulle à bulle dans le fond de l'éprouvette et assure de manière continue l'aération du milieu. Les contractions sont transmises à distance par un stylet inscripteur, l'extrémité distale de l'intestin étant fixée. A ce liquide de Ringer sont ajoutées, quand le rythme des contractions paraît suffisamment régulier, des quantités croissantes d'eaux minérales. Des techniques analogues, ou légèrement différentes permettront d'étudier d'autres organes en survie. La formule de Ringer varie selon les espèces. Dans le cas des animaux à sang chaud, J. Camus utilise la solution suivante :

NaCl	92
KCl	4,2
CaCl2	1,8
CO3NaH	1,5
Glucose	10
Eau q. s. p.	1.000

Celle-ci est conservée dans la glacière et diluée dans la proportion de 100 cm3 pour 900 cm3 au moment de l'emploi. Le liquide ainsi obtenu a un pH de 7,2 que l'on ramène à 7,7 par addition de solution diluée de CO3NaH. Les variations de la concentration en ions H des liquides utilisés ont en effet une influence capitale sur le fonctionnement des fibres musculaires lisses. Il est indispensable de n'opérer qu'avec des eaux minérales de même degré thermique et de même point cryoscopique que ceux des milieux physiologiques. Il faut donc isotoniser l'eau avant de l'étudier et c'est là une source d'erreur possible. Que l'on se serve dans ce but de glucose, de saccharose, de NaCl ou de SO4Na2, il est indispensable que les résultats pharmacodynamiques aient été analogues avant et après l'addition des substances pour que l'on puisse en faire foi.

Il est absolument indispensable d'étudier l'action des eaux sur chacun des muscles lisses, et on ne peut pas déduire de l'action sur l'un d'eux ses propriétés générales sur la fibre lisse, car, ainsi que le dit Tinel, « chaque viscère, chaque fonction, chaque territoire, tout en restant soumis aux influences régulatrices centrales, possède son petit système végétatif avec son individualité propre, son excitabilité personnelle, avec ses susceptibilités pharmacodynamiques particulières ».

Les résultats obtenus

A) Action pharmacodynamique des eaux minérales seules sur l'intestin isolé du lapin. — La plupart des

eaux minérales se conduisent comme des agents pharmacodynamiques et il est possible de les classer selon l'action qu'elles ont sur le tonus et sur les mouvements pendulaires de l'intestin.

Certaines eaux telles que celles de Saint-Cristau, Pedro Salgada, Porto Santos (ces deux dernières, eaux portugaises, étudiées par DE GOUVEIA en 1928) ont le pouvoir d'abolir les contractions et d'amener une chute du tonus. Avec les eaux de Vittel et de Contréxéville, on a remarqué de même une diminution du tonus et des contractions. Les eaux de Challes et d'Enghien amènent également une diminution du tonus en même temps qu'un ralentissement du rythme des contractions.

D'autres sources, au contraire, amènent une augmentation du tonus et des contractions. Parmi celles-ci, VILLARET et J. BESANÇON ont étudié les eaux de Barbazan, en 1937, et leur ont trouvé, qu'elles soient naturelles ou isotonisées, la même propriété. NOGUÈS (1933) a constaté que, à raison de 40 cm3 pour 250 cm3 de liquide de Ringer, les eaux du Boulou avaient des propriétés analogues, mais que, si on ajoute une plus grande quantité de ces eaux, on provoque une paralysie de l'intestin. Les eaux de la Preste ont été placées dans cette catégorie par VILLARET et J. BESANÇON. L'étude des eaux de Bussang, du Mont-Dore, de Salins de Jura a permis de constater une exagération du tonus et une abolition des contractions (VILLARET et J. BESANÇON). TASSITCH, étudiant l'eau Tempel de Rogachka Slatina, en Yougoslavie, retrouve encore cette même action avec 20 cm3 d'eau minérale dans 90 cm3 de liquide de Ringer (1939).

Expérimentant sur les eaux de Chatel-Guyon, Mlle BALME (1937) a constaté une chute du tonus et une exagération de l'amplitude des contractions. Au sujet des mêmes eaux, VILLARET et J. BESANÇON ont signalé certains effets paradoxaux des eaux en rapport avec

l'état antérieur du muscle intestinal : plus les contractions étaient fortes avant l'addition de l'eau et plus les effets étaient atténués ; par contre, si les contractions étaient normalement faibles, les eaux de Chatel-Guyon amenaient alors une augmentation de leur amplitude en même temps que la chute du tonus. Cela laisserait supposer que ces eaux minérales ont une action régularisante des contractions plutôt qu'une tendance à les augmenter. On peut obtenir une régularisation du rythme et une augmentation de l'amplitude des contractions par les eaux du Breuil, de Pougues ou de Brides. Certaines eaux amènent une simple exagération du tonus telles que celles de la Bourboule (R. Pierret) et celles de Vichy.

B) *Action des eaux minérales sur l'intestin isolé de lapin en présence des agents pharmacodynamiques.*

La méthode dite d'opposition a été particulièrement étudiée par Villaret, J. Besançon et leurs collaborateurs. Nous envisagerons des eaux minérales diverses en suivant le plan que nous donne la classification ordinaire des agents pharmacodynamiques. On peut étudier l'action de l'eau minérale, soit qu'elle agisse initialement, soit que l'agent pharmacodynamique ait déjà modifié l'état du muscle intestinal.

1° *Action de l'eau minérale en présence des sympathomimétiques. — Action de l'adrénaline :*

Dans son étude sur les eaux du Mont-Dore (1937), Mlle Thomas relate l'expérience suivante : dans 250 cm3 de liquide de Ringer on met 1 mg d'adrénaline et on constate une chute du tonus en même temps qu'une diminution des contractions ; à ce moment, on ajoute 10 cm3 d'eau de la source César et, si le tonus est peu modifié, on constate, par contre, une reprise des mouvements pendulaires, mais leur amplitude reste inférieure à ce qu'elle était auparavant ; une nouvelle dose

de 10 cm3 d'eau de César ne modifie pas le tonus et les contractions, si elles ont tendance à augmenter, ne peuvent toujours pas retrouver leur amplitude primitive. Si, à ce moment, on ajoute 1 mg d'adrénaline, le tonus est peu modifié et les contractions restent identiques à elles-mêmes.

L'examen des eaux du Boulou a permis à Noguès de constater que si l'addition de 1/2 mg de la drogue paralyse l'intestin, il suffit de 20 cm3 d'eau minérale pour voir reprendre les contractions et pour obtenir une augmentation du tonus. Par contre, si on tente de protéger l'intestin contre l'action de l'adrénaline par l'eau du Boulou, on remarque une chute moins brutale du tonus, mais on retrouve l'arrêt complet des contractions. Dans une solution de Ringer de 200 cm3 que l'on a additionnée de 1/2 mg d'adrénaline, pour obtenir une paralysie de l'intestin, il faut ajouter des doses de l'ordre de 60 cm3 d'eau de Barbazan pour retrouver la motilité de l'intestin. Il est à remarquer que des doses de 20 à 40 cm3 de cette source n'arrivent pas à protéger l'intestin contre l'action paralysante de l'adrénaline. Tassitch, étudiant l'eau de Rogachka Slatina (source Tempel), a constaté que sur un intestin paralysé par 0,25 mg d'adrénaline il obtenait une reprise des contractions avec 20 cm3 de l'eau minérale, mais que le tonus restait inchangé au cours de l'expérience. Les eaux de Vichy, en général, relèvent le tonus et déterminent la réapparition des contractions sur un intestin paralysé par l'adrénaline (Villaret et J. Besançon). On a constaté que l'addition de 1 cm3 de la solution d'adrénaline à 1 pour 1.000 amenait une paralysie intestinale que pouvait vaincre une dose de 20 cm3 d'eau de Châtel-Guyon.

Action de l'éphédrine :

L'addition de 6 ctg. d'éphédrine à 250 cm3 de liquide de Ringer amène une chute du tonus et une diminution

nette des contractions, phénomènes analogues à ceux obtenus avec l'adrénaline. Si, alors, on ajoute 10 cm3 d'eau de la source César du Mont-Dore, on note bien une remontée du tonus, mais on s'aperçoit que celle-ci est passagère et qu'il lui succède une chute, mais ralentie. Au cours de ces phénomènes, les contractions ne sont que peu modifiées. Une nouvelle addition de 10 cm3 de la source César relève provisoirement le tonus, tout en ne modifiant guère les contractions. En ajoutant de nouveau 6 ctg, d'éphédrine, on amène cette fois une chute progressive du tonus et une diminution marquée des contractions pendulaires.

En ce qui concerne les eaux du Boulou, on retrouve pour l'éphédrine des effets analogues à ceux obtenus avec l'adrénaline à cette différence cependant que, avec une dose de 6 ctg. d'éphédrine, la reprise des mouvements intestinaux déterminée par l'addition d'eau minérale est plus nette qu'avec 1 mg d'adrénaline. Villaret et J. Besançon ont constaté que la chute du tonus causée par 3 ctg d'éphédrine peut être compensée par l'addition de 30 cm3 d'eau de Barbazan, mais que les contractions ne reprennent pas leur amplitude initiale. Réciproquement, ils ont observé que dans le cas où le tonus avait été augmenté par l'addition de 30 cm3 d'eau de Barbazan, il fallait des doses de 3 à 5 ctg d'éphédrine pour arriver à diminuer le tonus intestinal. Avec l'eau Tempel, on retrouve le même antagonisme vis à vis de l'éphédrine et de l'adrénaline. Il en est encore ainsi pour les eaux de Vichy, qui réagissent de la même façon aux deux sympathomimétiques précédant. Enfin, les eaux de Châtel-Guyon, à la dose de 25 cm3 dans 250 cm3 de la solution de Ringer, rétablissent le tonus et les contractions d'un intestin isolé paralysé par deux doses successives de 6 ctg d'éphédrine.

2° *Action des eaux minérales en présence des sympatholytiques.*

On doit envisager ici, d'une part, les sympatholytiques naturels et, d'autre part, ceux de synthèse étudiés par Mlle J. Lévy et le professeur Fourneau.

Villaret et J. Besançon ont constaté que si 2 mg de yohimbine produisaient une chute du tonus et des contractions, l'addition de 30 cm3 d'eau de Barbazan ramenait au delà même de la normale le tonus intestinal, mais que les contractions n'étaient pas modifiées dans les mêmes proportions. Par contre, deux doses de 2 mg de yohimbine ne modifient pas le tonus qui a été exagéré par la présence de 30 cm3 d'eau de Barbazan ; on peut même avoir, dans certaines circonstances, des effets inversés. En ce qui concerne les eaux de Rogachka Slatina, on a constaté que 20 cm3 de ces eaux peuvent ramener à un niveau supérieur au niveau initial le tonus abaissé par 2 mg de yohimbine. En présence de l'eau minérale, l'addition de 2 mg de yohimbine semble sans effet. Etudiant les eaux de Vichy, Mlle Kolher (1936) a constaté que 30 cm3 d'eau peuvent supprimer l'action de 2 mg de corynanthine. Réciproquement, 2 mg de corynanthine peuvent ramener à la normale le tonus intestinal modifié par 30 cm3 d'eau de Vichy, mais ils ne peuvent lever le spasme produit par 50 cm3 de la même eau. Les eaux d'Enghien ont une action inhibitrice sur le tonus intestinal et on a constaté que la paralysie du sympathique, classiquement attribuée à l'ergotamine, n'empêchait pas l'action de l'eau minérale, puisque en présence de 2 mg de la drogue on a, par l'addition de 20 cm3 d'eau minérale, une chute marquée du tonus.

Parmi les sympatholytiques de synthèse, ceux qui ont été mis au point par Mlle J. Lévy et M. Fourneau ont été particulièrement employés en hydrologie expérimentale.

Agissant comme les sympatholytiques naturels, le

J. L. 406 détermine, sur l'intestin isolé, une diminution du tonus et des contractions, mais l'addition de 30 cm3 d'eau de Barbazan peut compenser ces effets. Par contre, deux doses de 1 mg de la drogue font diminuer le tonus que 30 cm3 de l'eau minérale avaient augmenté, mais, en ce qui concerne les contractions déjà diminuées par l'eau minérale, on assiste à une accentuation du phénomène. Utilisant le J. L. 416, Villaret et J. Besançon ont remarqué que la chute du tonus dûe à 2 mg de la drogue était compensée par 30 cm3 d'eau de Barbazan, mais que la diminution des contractions était encore exagérée. Inversement, l'augmentation de tonus produite par l'eau de Barbazan n'est pas amoindrie par l'addition de J. L. 416.

Avec le F. 883, on a remarqué, par contre, une certaine élévation de tonus et on a constaté que les eaux de Rogachka Slatina amenaient une augmentation encore plus forte (Tassitch). L'eau et la drogue semblent ici avoir une action synergique.

Mlle Kolher (1936) a particulièrement étudié l'action des eaux de Vichy en présence des sympatholytiques de synthèse. Elle a constaté que : avec le J. L. 407 (doses de 1/2 ctg), il faut 30 cm3 d'eau de Grande Grille pour compenser les effets du sympatholytique et inversement avec 30 cm3 d'eau on provoque une augmentation du tonus qui redevient normal par addition de 0,25 ctg de J. L. 407. Avec le J. L. 408, on remarque que la chute de tonus dûe à 1 mg de cette substance est supprimée par addition de 30 cm3 d'eau de Grande Grille, mais que l'amplitude reste diminuée. Dans le cas du J. L. 415, on a une inhibition du fonctionnement intestinal par 1 ctg de la drogue, et 30 cm3 d'eau de Grande Grille peuvent rétablir provisoirement ce fonctionnement. Enfin si le J. L. 416 à la dose de 0,25 ctg. provoque une diminution du tonus et un arrêt des contractions, une dose de 30 cm3 d'eau minérale de la Grande Grille ramène encore à son niveau primitif le tonus et provoque une

reprise passagère des contractions. Il est à noter que, avec des doses plus fortes de l'agent pharmacodynamique, on ne peut plus provoquer la reprise des mouvements par l'addition d'eau minérale.

3° *Action des eaux minérales en présence des parasympathomimétiques.*

Action de l'acétylcholine :

Nous rappellerons tout d'abord les réactions des eaux minérales du Mont-Dore (Mlle Thomas, 1937). On utilise une solution d'acétylcholine à 4 mg pour 1 cm3. En ajoutant une goutte de cette solution à 250 cm3 de liquide de Ringer on a une élévation très marquée du tonus intestinal et une augmentation des mouvements pendulaires. L'addition de deux doses successives de 10 cm3 d'eau de César ne modifie guère, ni le tonus, ni la motricité intestinale. Par contre, on note une sorte d'effet de blocage par les eaux du Mont-Dore agissant initialement : dans les 250 cm3 de liquide de Ringer, on ajoute 10 cm3 d'eau de César et on trouve peu de modifications du tonus et aucun effet sur les contractions, mais si a ce moment on ajoute une goutte de la solution d'acétylcholine on ne constate plus qu'une faible augmentation du tonus et des contractions.

Les eaux du Boulou, agissant après l'acétylcholine, ne peuvent pas vaincre l'augmentation du tonus et des contractions provoquée par le parasympathomimétique. L'addition d'acétylcholine en présence d'eau du Boulu ne gêne en rien l'action de l'agent pyarmacodynamique. Villaret et J. Besançon ont constaté, dans leur étude parue en 1937, le synergisme des eaux de Barbazan et de l'acétylcholine en ce qui concerne les actions sur l'intestin isolé du lapin. On retrouve de même un effet additif des eaux de Rogachka Slatina et de l'acétylcholine. Les eaux de Vichy agissent également dans le même sens que la drogue, et cela quel que soit l'ordre

des facteurs. Villaret et Besançon J. ont constaté que la contracture déterminée sur un intestin isolé par 5 mg d'acétylcholine dans 250 cm3 de liquide de Ringer était vaincue par l'addition de 10 cm3 d'eau de Challes. Ils ont retrouvé la même action en ce qui concerne les eaux d'Enghien, mais à un degré moindre.

Action de la pilocarpine :

L'addition de 2 mg de pilocarpine dans le liquide de Ringer provoque aussi une très forte augmentation du tonus mais, à l'inverse de l'acétylcholine, les contractions sont alors un peu modifiées. On ajoute trois doses successives d'eau Mont-Dore César (10 cm3 chaque fois) et on ne modifie que très peu les phénomènes provoqués par la pilocarpine (Mlle Thomas, 1937). Par contre, les eaux du Mont-Dore agissant initialement ont la propriété de bloquer les effets de la pilocarpine : on ajoute 30 cm3 d'eau de César dans le liquide de Ringer et on ne constate qu'une faible augmentation du tonus, l'amplitude des contractions restant indifférente ; à ce moment, l'addition de 2 mg de pilocarpine relève légèrement le tonus, et cela provisoirement, puis on a un retour à la normale ; les contractions n'ont pas été modifiées.

Les eaux du Boulou agissent dans le même sens que la pilocarpine en ce qui concerne le tonus, mais si la dose de drogue est assez forte pour amener la contracture de l'intestin, les eaux du Boulou déterminent la reprise des contractions avec une amplitude croissante. L'eau minérale agissant avant la pilocarpine minimise l'action de l'alcaloïde (élévation moins considérable du tonus). En ce qui concerne les eaux de Barbazan, ou l'eau Tempel, ou bien celles de Vichy, on leur trouve des effets additifs ou synergiques avec ceux de la pilocarpine. Enfin l'eau d'Enghien agit en sens inverse de la pilocarpine car elle diminue le tonus et ramène les contractions sur un intestin contracturé.

4° *Action des eaux minérales en présence des agents parasympatholytiques.*

En étudiant les eaux du Mont-Dore, Mlle Thomas a constaté, par addition de 6/10 mg d'atropine dans la solution de Ringer, une diminution très passagère du tonus, cependant que les contractions étaient à peu près annulées. L'addition de deux doses successives de 10 cm3 d'eau de la source Madeleine ne modifie que très peu l'un et l'autre de ces facteurs. Si on ajoute en premier l'eau minérale à la dose de 3 fois 10 cm3 on ne remarque aucune modification, ni du tonus, ni des contractions, mais si on ajoute alors 6/10 mg d'atropine on ne trouve plus l'effet inhibiteur et, ni le tonus, ni les contractions ne sont modifiés. L'eau du Mont-Dore a inhibé l'action du parasympatholytique.

L'étude des eaux du Boulou nous apprend que la diminution des contractions due à l'atropine est combattue par l'eau minérale qui redonne alors à l'intestin son rythme, mais ces données sont très contestées, et Schubel explique les divergences par la teneur variable de l'intestin en choline, agent antagoniste de l'atropine, qui peut fausser les résultats. Villaret et J. Besançon ont constaté l'inefficacité de l'atropine qu'elle agisse initialement ou secondairement par rapport à l'eau minérale de Barbazan. Tassitch a constaté que l'addition de 50 mg d'atropine en plusieurs fois était sans résultat sur le tonus intestinal, mais amenait une diminution des contractions. Il a vu que le fait d'ajouter 20 cm3 d'eau Tempel amenait une reprise des contractions et une élévation du tonus. Au sujet des contractions, il a noté qu'elles reprenaient plus régulières, mais plus faibles que celles initiales. Par contre, en présence de l'eau Tempel, l'atropine ne provoque aucune sorte de modification. L'addition de doses successives, jusqu'à 5 mg d'atropine, ne modifie pas les contractions d'une anse intestinale en présence d'eau de Châtel-Guyon

(Mlle Balme), mais si on inverse l'expérience, et que l'on mette en 5 fois la dose de 18 mg d'atropine dans le liquide de Ringer, puis par doses de 25 à 50 cm3 de l'eau de Châtel-Guyon, on note un considérable changement du tonus de l'intestin et même, après la dose de 250 cm3, une suppression des mouvements pendulaires, ce qui laisserait supposer une inversion des effets de l'eau de Châtel-Guyon. Villaret et J. Besançon envisagent ce phénomène comme une mise en évidence de l'action dépressive de cette eau sur le tonus lorsque, par ailleurs, la puissance contractile a été inhibée par l'atropine.

5° *Action des eaux minérales en présence des excitants de la musculature lisse.*

Parmis les corps qui ont une action directe sur le muscle lisse, nous ne retiendrons que le chlorure de baryum ; si on ajoute 6 ctg de chlorure de baryum à 250 cm3 de solution de Ringer, on note une élévation du tonus et de l'irrégularité des contractions. Si on ajoute, à ce moment, de l'eau de la source Madeleine du Mont-Dore par fractions de 10 cm3, après deux additions, on note que le tonus a été peu modifié et que les contractions sont toujours irrégulières. L'eau de la source Madeleine provoque, employée seule sur l'intestin de l'expérience précédente lavé dans la solution de Ringer, des contractions irrégulières, mais ne modifie guère le tonus. L'addition de 1 puis de 2 ctg de chlorure de baryum provoque une élévation du tonus mais ne change rien aux contractions irrégulières. Sur un intestin que l'on a mis en état de contracture par le chlorure de baryum, ont fait agir de l'eau du Boulou (Noguès) et on constate une reprise des mouvements mais avec un rythme plus lent que le rythme initial ; il est à noter que les eaux du Boulou, dans ce cas, ont une action analogue à celle de l'eau de Châtel-Guyon. Villaret a constaté que, avec une dose de 2 ctg de chlorure de baryum, on provoquait

une augmentation du tonus et une diminution considérable des contractions ; il a, par addition de 30 cm3 d'eau de Barbazan, rétabli les contractions et même provoqué une augmentation du tonus mais passagère, et à laquelle succède une nouvelle chute. Il a noté que les excitants de la fibre lisse comme le chlorure de baryum ont une action synergique de l'eau de Barbazan. En ce qui concerne les eaux de Rogachka Slatina, elles ont une action synergique du chlorure de baryum, et ceci quel que soit l'ordre d'action ou la dose utilisée ; il en de même des eaux de Vichy. Si par une dose suffisante de chlorure de baryum on détermine un spasme, il est possible de le supprimer par une dose de 20 cm3 d'eau d'Enghien. On constate un effet analogue avec les eaux de Châtel-Guyon qui peuvent lever le spasme à la dose de 30 cm3 d'eau minérale pour 3 ctg de chlorure de baryum. Si à ce moment on ajoute 3 doses de chlorure de baryum, soit 9 ctg., on détermine une chute du tonus de telle façon qu'il semble que l'eau de Châtel-Guyon a inversé les effets de chlorure de baryum.

6° *Action des eaux minérales en présence des dépresseurs de la musculature lisse.*

Parmi ces corps, nous nous bornerons à l'étude de la quinidine. En mettant 1 ctg de sulfate de quinidine dans 250 cm3 de solution de Ringer, on note une chute brutale du tonus et l'abolition de l'amplitude des contractions. L'addition d'eau du Mont-Dore (source César) à raison de trois doses de 10 cm3 relève un peu le tonus. Les contractions augmentent un peu d'amplitude mais elles deviennent irrégulières. Il est à noter que si, à ce moment-là on ajoute deux doses de 5 ctg de quinidine, on ne modifie plus ni le tonus ni l'amplitude des contractions. Villaret a constaté que 30 cm3 d'eau de Barbazan provoquaient une reprise passagère du tonus diminué par 2 ctg de quinidine, mais que les contractions restaient

abolies. Après l'action de 30 cm3 d'eau de Barbazan l'addition de 2 ctg de quinidine produit son effet habituel qui s'oppose à l'action hypertonique de l'eau minérale.

Noguès a remarqué que la quinidine amenait l'arrêt des contractions et la chute du tonus, phénomènes contre lesquels l'eau du Boulou reste sans action. Cet auteur en déduit que les eaux du Boulou ont une action plus nerveuse que musculaire, car elles sont aussi inopérantes sur les excitants que sur les dépresseurs de la fibre musculaire lisse. L'eau Tempel est antagoniste du sulfate de quinidine et cet antagonisme est réciproque. Les eaux de Châtel-Guyon ont aussi une action antagoniste de celle de la quinidine, mais il faut employer de fortes doses d'eau minérale. En étudiant les eaux de la Bourboule il est à retenir que celles-ci qui, normalement, amènent une augmentation du tonus, voient leur action inversée par l'addition préalable de quinidine ; elles ont alors une action synergique de la drogue. Enfin la quinidine a un effet dépresseur sur un intestin contracturé par l'eau de Vichy Célestins.

II. — Action pharmacodynamique des eaux minérales sur la vésicule biliaire isolée

Cette étude a été poursuivie par Marcotte, Villaret, J. Besançon et leurs collaborateurs (1933).

Technique d'étude : Elle est sensiblement la même que celle qui a permis l'étude de l'intestin isolé et n'en diffère que par quelques points de détail. On utilise surtout la vésicule biliaire du chien que l'on monte sur un tube creux, en relation, par l'intermédiaire d'un robinet à trois voies, avec un réservoir à liquide de Ringer, d'une part, et, d'autre part, avec une capsule manométrique très sensible. La vésicule baigne dans le liquide de Ringer et le réservoir a pour but de maintenir

la vésicule sous tension physiologique. Il est important de considérer que la vésicule est très sensible à toute variation de température, de concentration ionique, de changement de pression intérieure.

Résultats obtenus : En étudiant les eaux de Vittel Hépar, VILLARET et J. BESANÇON ont remarqué que, avec une dose de 25 cm3 d'eau dans 250 cm3 de solution de Ringer, on augmente passagèrement le tonus, de même que l'amplitude des contractions rythmiques. En élevant la dose à 40 cm3 on a une exagération du phénomène, mais, si on la dépasse, on inverse les effets de l'eau, ce qui laisse supposer qu'il y a une dose optima. Cette eau se conduit, vis à vis de la vésicule, comme un excitant du parasympathique et il suffit d'ajouter 1/2 mg. d'atropine à la solution pour relâcher la vésicule. Si on ajoute une nouvelle dose d'eau Hépar, on déclenche de nouveau les contractions ; on doit donc admettre une action réversible. Si on provoque le spasme de la vésicule en excitant le parasympathique avec 4 mg. d'acétylcholine, on peut le faire céder par l'addition d'eau de Challes à faible dose (2 fois 5 cm3).

Eaux minérales floculées et non floculées

Comme nous y avons déjà fait allusion en ce qui concerne leur pouvoir zymosthénique, les eaux minérales possèdent sur les organes isolés des actions bien différentes, suivant qu'il s'agit d'échantillons floculés ou non floculés de l'eau minérale. Ces phénomènes ont été étudiés par VILLARET, J. BESANÇON, d'une part, Mme BLANQUET, DODEL et DASTUGUE, d'autre part.

Conclusions

L'intérêt de telles expériences réside moins peut-être dans l'interprétation du mécanisme de l'action chimique des eaux minérales que l'on pourrait tenter

imprudemment d'en tirer, que dans le caractère de véritables agents pharmacodynamiques qu'elles confèrent aux eaux minérales.

A leur lumière, on envisage facilement, et de façon précise et indiscutable, l'action puissante des eaux minérales, véritables substances médicamenteuses, agissant, comme les agents pharmacodynamiques proprement dits, sur les organes isolés de façon quantitative et susceptibles de présenter aussi bien les synergies que les antagonismes que l'on est accoutumé de décrire en médecine expérimentale.

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTOT (V.). — Les eaux minérales de Royat, milieux vitaux. — *Royat Journal*, 9, 1931. N° 242, mars, P. 1.

AIGUILLON (E.). — Expériences physiologiques sur les eaux de Châtel-Guyon. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1879, 21, P. 161.

CAMUS (J.). — Technique d'hydrologie expérimentale applicable à l'action pharmacodynamique des eaux minérales sur les muscles lisses. — *Paris Thèse Médecine* 1931, N° 189.

BILLARD et FEREYROLLES (P.). — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale.*

BALME (Mlle M.) et DASTUGUE (G.). — Sur quelques actions physiologiques de l'eau minérale de Châtel-Guyon. — *Ann. Soc. Hydro et Climato*, année 1937, 38, janvier, P. 234.

DE GOUVEIA (V.). — Action de quelques eaux minérales portugaises sur l'intestin isolé de lapin. — *C. R. Soc. de Biologie* 1928, 98, P. 163.

BALME (M.). — Contribution à l'étude expérimentale de l'action de l'eau de Châtel-Guyon sur la motricité intestinale. — *Presse Thermale et Climatique* 1937, N° 3.345 et 3.346, P. 337.

FLEIG (C.). — Les eaux minérales milieux vitaux. — *Thèse Médecine Montpellier*, année 1909.

FLEIG (C.). — Action des eaux minérales et de sérums artificiels sur la survie d'organes isolés du corps. — *C. R. Académie des Sciences* 1909.

BESANÇON (J.). — Sympathique et hydrologie expérimentale. — *Gazette Médicale de France* 1934, 18, P. 921.

KOLHER (Mlle D.). — Recherches d'hydrologie expérimentale sur l'antagonisme réciproque de l'eau de Vichy et des différents sympatholytiques. — *Ann. Soc. Hydro et Climato*, Paris 1936, 3, P. 111.

LACROIX (A.). — Essai d'hydrologie expérimentale sur les eaux minérales d'Anham Melouane source Ain-el-Aroussa. Expériences sur l'intestin. — *Soc. Médic. et Chirur. des hôpitaux libres*, mai 1935.

MARCOTTE (A.). — Recherches pharmacodynamiques sur la vésicule biliaire du chien. Etude de l'effet de quelques substances agissant sur le système végétatif et de l'action de quelques eaux minérales. — *Ann. Soc. Hydro.*., 1931.

MARCOTTE (A.). — Action expérimentale de l'eau de Vichy Grande Grille sur la vésicule biliaire isolée du chien. — *Ann. Méd. de Vittel*, 1923, 3, P. 12.

MASSOT (J.-L.), MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action d'une eau sulfatée calcique vosgienne sur l'excitation vagale. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1930, 105, P. 589.

MASSOT (J.-L.), MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Etude expérimentale d'une eau sulfatée calcique vosgienne (Vittel Hépar) sur le système nerveux végétatif. — *Bull. académie de Médecine*, 1930, 104, P. 403.

MASSOT (J.-L.), MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Influence de quelques cures sulfatées calciques sur le système nerveux neuro-végétatif. — *Congrès de la lithiase urinaire* de Vittel, mai 1931.

MASSOT (J.-L.). — De l'action de quelques eaux minérales vosgiennes sur le système neuro-végétatif. — *Thèse Médecine*, Nancy, 1932.

MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.), VIDACOVITCH (M.). — Vagotonie et efficacité de l'acétylcholine. — *C. R. Soc. Biologie*, 1933, 114, P. 1.166.

MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la cure de Bains-les-Bains sur le système organo-végétatif. — — *Presse Thermale et Climatique*, 1932, 1er août, P. 509.

MORELLE (Mlle C. G. J.). — Cures sulfatées calciques et motricité intestinale. — *Thèse Médecine*, Nancy, 1934-35.

NGUÈS (J.). — Etudes pharmacodynamique des eaux du Boulou. — *Thèse Médecine*, Paris, 1933.

SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Etude expérimentale de l'eau de Vittel Hépar sur le système organo-végétatif et sur les diverses fonctions organiques. — *Ann. Médicales de Vittel*, N° 6, P. 7.

PAPIERKOWSKY (J.). — Action de la source Amélie à Iwonicz sur les muscles et les organes isolés — *Poska Gazetta Lekarska* 1937, 16, P. 398.

PIERRET (R.). — Recherches expérimentales sur l'eau de la Bourboule Choussy sur quelques organes à muscles lisses. Première action sur l'intestin isolé de lapin. — *Ann. Institut Hydro de Paris*, 1938, 12, P. 69.

THOMAS (Mlle). — Contribution à l'étude expérimentale de l'action de l'eau du Mont-Dore sur la motricité du Myoneuronne. Expériences sur l'intestin isolé de lapin et de cobaye. — *Ann. Soc. Hydro et Climato*, année 78, N° 4, janvier 1937, P. 157.

VANDJEL TASSITCH. — Action pharmacodynamique de l'eau Tempel de Rogachka-Slatina (Yougoslavie) sur l'intestin isolé de lapin. — *Ann. Soc. Hydro et Climato*, mai 1939, séance du 20 mars, P. 559.

VILLARET (M.), BESANÇON (J.), KOLHER (Mlle D.) et KUCERA. — Action de quelques eaux minérales tchèques sur l'intestin de lapin. — 15e *Congrès International Hydro et Climato et Géologie Méd.*, Toulouse 1933, octobre.

VILLARET (M.) et BESANÇON. — La pharmacodynamie hydrologique. Ses buts; ses techniques et ses résultats. — *Presse Médicale*, N° 2, 1935.

VILLARET (M.), BESANÇON (J.), KOLHER (Mlle D.), GOLBERGER (S.). — Recherches de pharmacodynamie expérimentale concernant l'action d'une eau sulfatée calcique (Barbazan) sur l'intestin isolé du lapin. — *Presse Thermale et Climatique*, 1937, N° 3.351, octobre, P. 449.

VILLARET (M.), BESANÇON (J.), et KOLHER (Mlle D.). — Etude comparative des effets physiologiques sur l'intestin isolé de lapin de quelques eaux minérales floculées et non floculées. — 16e *Congrès International de Belgrade*, sept., oct. 1936.

VILLARET (M.), BESANÇON (J.) et KOLHER (Mlle D.), GOLBERGER (S.). — Recherches d'hydrologie expérimentale concernant l'action d'une eau sulfatée calcique magnésienne (Capvern) sur l'intestin isolé du lapin. — *Ann. Institut Hydro, et Climato*, fascicule 4, N° 42, P. 310.

VILLARET (M.), BESANÇON (J.), MARCOTTE (A.). — Intestin isolé de lapin et son emploi en hydrologie expérimentale. — *Ann. Soc. Hydro, et Climato*, 1930, P. 229.

VILLARET (M.), BESANÇON (J.). — Hydrologie expérimentale. — *Masson et Cie*, Paris 1933.

VILLARET (M.), BESANÇON (J.), KOLHER (Mlle D.) et BREZCIRSKY. — Recherches d'hydrologie expérimentale concernant l'action des eaux du lac de Tibériade sur l'intestin isolé de lapin. — *Paris Médical*, 1934, 41, P. 281.

VILLARET (M.), BESANÇON et KOLHER (D.). — Etude comparative des effets physiologiques sur l'intestin isolé du lapin de quelques eaux minérales floculées et non floculées. — 15e *Congrès International d'Hydrologie*, Belgrade, 1936.

VILLARET (M.), BESANÇON (J.) et KOLHER (Mlle D.). — Etude comparative des effets physiologiques de quelques eaux minérales floculées et non floculées. — *Paris Médical* 1937, 16, P. 327.

WALTHER (H.). — Action des eaux de Vichy sur la motricité intestinale. — *Nutrition*, 1939, 9, P. 267.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES IN-VIVO

CHAPITRE I

L'ABSORPTION DES EAUX MINÉRALES INGÉRÉES

Pression osmotique.

Chaque eau minérale présente un point cryoscopique qui mesure sa pression osmotique et qui s'étage de valeurs inférieures à —0,05 (Bagnoles-de-l'Orne, Evian, Vittel Grande Source) à des valeurs supérieures à —0,70 (Montmirail, Salins-de-Moutiers)) en passant par des taux compris entre —0,50 et 0,60 (La Bourboule, Vichy, Saint-Nectaire, Uriage).

On a beaucoup insisté sur le rapport existant entre le point cryoscopique d'une eau minérale et celui du contenu gastrique au moment où il est évacué dans le duodénum (—0,38), rapport qui conditionnerait son absorption, et de ce dernier point de vue on classe les eaux minérales en hypertoniques, isotoniques et hypotoniques par rapport au sérum sanguin.

Ces simples constatations ne peuvent permettre de se faire une idée de l'influence qu'on aurait pu se croire

en droit d'accorder à la tonicité des eaux minérales en un temps où les phénomènes osmotiques étaient considérés comme le *primum movens* de presque toutes les manifestations vitales. En réalité l'osmose, passage de liquides ou de molécules dissoutes à travers une membrane, est un phénomène complexe, mettant en jeu des forces multiples dont la principale est forcément la tension osmotique. Pour que les lois de l'osmose puissent s'appliquer suivant les prévisions théoriques, à une membrane donnée, il faut que celle-ci réponde, comme le fait remarquer Dognon, à des conditions précises dont l'essentielle est une rigoureuse demi-perméabilité. Or, il est certain qu'une cellule vivante, quelle qu'elle soit, ne saurait être absolument demi-perméable puisque son existence même implique la nécessité d'un métabolisme se traduisant par des entrées et des sorties de molécules dissoutes. Mais, vis-à-vis de telles molécules, et en présence de tels facteurs, telle cellule pourra présenter une demi-perméabilité parfaite ou presque. Ainsi, dans ce cas, la pression osmotique prend une valeur prépondérante. D'autre part, par suite des synthèses et des désintégration incessantes qui caractérisent le métabolisme cellulaire, par suite aussi des apports extérieurs, les forces osmotiques d'un organisme vivant sont en perpétuelle évolution : d'où la création de foyers de pression différente entraînant des courants compensateurs. Et cela apparaît d'autant plus nettement, que l'on considère la perméabilité non pas du point de vue purement statique, mais du point de vue dynamique, c'est-à-dire compte tenu du métabolisme de la cellule. Il faut alors reconnaître que la cellule vivante est capable de puiser dans le milieu extérieur des substances dissoutes, surtout des sels, qui restent libres et dissous dans le suc cellulaire. Le pompage s'accomplit en sens inverse de celui qui a lieu dans n'importe quel dispositif de nature inanimée où les seules forces en jeu seraient la diffusion et

l'osmose. Il faut donc admettre une fonction physiologique spéciale dépensant de l'énergie, pour accomplir un travail osmotique résistant. C'est l'épithèse de Lapicque. Quoiqu'il en soit, Chabrol, Charonnat et Cottet (1936) aboutissent dans le cas des eaux minérales à la conclusion que, loin d'attirer un flux de liquide par exosmose, les eaux dites laxatives sont absorbées presque aussi rapidement que l'eau distillée, par la muqueuse intestinale.

Tension superficielle. — Lorque plusieurs systèmes à l'état liquide, solide ou gazeux, ou, comme on dit, plusieurs phases, sont en contact l'une de l'autre, les surfaces qui les séparent (interfaces) jouissent de propriétés énergétiques très particulières, dont les conséquences physiques, chimiques et physiologiques sont importantes (Dognon).

Tout d'abord au niveau des interfaces chaque phase offre une cohésion moléculaire spéciale que détermine sa tension superficielle. La tension superficielle de l'eau est d'environ 75 dynes cm, celle de beaucoup d'eaux minérales n'en différerait que par quelques décimales de plus (Laville). A une certaine époque on a attribué une importance capitale aux variations de la tension superficielle sur les phénomènes de la perméabilité. C'est ainsi que Traube a voulu rapporter uniquement à la tension superficielle le passage des liquides purs ou des solutions à travers les membranes, et a donné des exemples de parallélisme évident entre ces deux phénomènes. Bien que cette théorie trop absolue doive être abandonnée, il n'en est pas moins vrai que la tension superficielle est un des facteurs parfois prépondérant du passage d'un liquide à travers une membrane. Considérons, avec Dognon, une membrane qui serait formée d'un faisceau de tubes capillaires séparant deux liquides différents, la surface de contact des deux liquides se déplacera suivant la courbure de son ménisque qui dépend des propriétés

superficielles de ces liquides par rapport à la paroi. En sorte qu'un seul d'entre eux imbibera complètement la membrane et, s'il est partiellement soluble dans l'autre, la traversera. C'est ainsi que, lorsque l'alcool et l'eau sont séparés par une membrane de parchemin, le sens de passage se fait de l'eau vers l'alcool, alors qu'il est inversé avec une membrane de caoutchouc ; le liquide qui passe est celui qui mouille le mieux la membrane.

Brinkmann et Szenk-Gyorgy (1923) ont découvert que des filtres de collodion imperméables à l'hémoglobine deviennent perméables pour cette substance si on les traite par des substances d'activité superficielle différente. Mais l'augmentation de perméabilité n'est pas générale ; alors que la perméabilité à l'hémoglobine est favorisée, la perméabilité à l'eau n'est pas modifiée. Une modification de la perméabilité, constatée pour une substance déterminée, ne s'applique pas forcément à d'autres substances.

Dans le cas particulier des eaux minérales, rappelons que Gabriel Perrin (de Royat), reprenant la théorie de Traube, trouvait dans l'écard entre la tension superficielle de l'eau et celle du sérum sanguin, une justification des différences d'absorption des eaux minérales. H. Iscovesco a fait également remarquer que l'eau de mer naturelle, l'eau de mer diluée (plasma de Quinton), les eaux de Vichy et de Châtel-Guyon, ont des tensions superficielles inférieures à celles des solutions salines qui leur sont isotoniques. Cette hypostalagmie jouerait certainement un rôle important : elle expliquerait un grand nombre des différences que présentent les eaux naturelles avec celles artificielles de même constitution chimique ; elle tiendrait, pour une grande part, à la présence de colloïdes.

L'acidité ionique. — La notation de Soerensen, exprimant la puissance en hydrogène d'une solution par le logarithme de l'inverse de sa concentration en ions

H +, a permis de se faire rapidement une idée beaucoup plus exacte de l'importance qu'on doit accorder à l'acidité réelle d'une solution, telle qu'elle découle de la loi d'Ostwald.

Cette notion nouvelle fut rapidement appliquée aux eaux minérales, et nous citerons notamment les recherches de Billard, Mougeot et Aubertot (1925) sur les eaux minérales d'Auvergne, celles de Glénard et Mme Gruzewska sur les eaux de Vichy, et de Desgrez, Piery et Lescœur sur les eaux sulfureuses. Le pH des eaux minérales est fort variable, soit nettement dans une zone acide (de 6,1 à 6,6), le Mont-Dore, Royat, Châtel-Guyon, soit dans une zone voisine de la neutralité (de 6,7 à 7,2), Vichy, Allevard, Uriage, Evian, soit dans une zone très alcaline (7,6 à 9,9), Challes, Luchon, Cauterets, Barèges.

Il s'agit de mesures d'acidité ionique prises au griffon. Si l'eau minérale reste exposée à l'air, deux cas sont à envisager : ou bien le pH tend à s'élever (plus ou moins rapidement suivant que l'eau est plus ou moins « tamponnée ») par perte d'un élément gazeux acide, exemple : Vittel ,Evian (montée rapide), Vichy, Vals, Pougues, Saint-Galmier (montée lente), et les eaux sulfurées comme Allevard et Uriage. Ou bien le pH tend à baisser, exemple : Luchon, vraisemblablement par oxydation d'hydrogène sulfuré en acide sulfurique.

Dans l'organisme que se passe-t-il ? Au niveau du tube digestif, Blum a insisté sur les modifications de pH qu'imposent à l'eau de Vichy Célestins, le suc gastrique, la bile, le suc pancréatique, et qui entraînent des sorties de phases qu'il est important de connaître. Mais l'eau minérale se défend bien contre les variations de pH et se révèle comme possédant de forts tamponnements vers pH 6,0 ; 7,75 et 9,3. Les coefficients tampons ne sont pas les mêmes pour l'eau prise au griffon et l'eau embouteillée. D'autre part, il résulte de ces recherches qu'il y a intérêt à prendre à jeun l'eau minérale, car à ce

moment, 100 g d'eau de Vichy amènent le contenu gastrique à un pH voisin de 6 qui correspond à une région de fort pouvoir tampon. Lassalle et Mlle Fache ont observé que lorsque l'acidité ionique de l'eau minérale administrée est voisine de pH 6,1, le passage de cette eau minérale de l'estomac dans le duodénum se fait rapidement. Dans les mêmes conditions, la même eau (Vichy Célestins) éventée et passée à pH 8 possède un temps de passage très retardé, retard correspondant à la rectification du pH par l'estomac. En définitive, suivant qu'une eau aura son pH plus ou moins éloigné de 6,4, et suivant qu'elle sera plus ou moins riche en substances tampon, elle demandera l'intervention d'un processus chimique plus ou moins important.

Absorption par l'estomac.

On admet, classiquement, que l'eau n'est pas absorbée par l'estomac, car elle s'évacue trop vite le long de la petite courbure même quand l'estomac est rempli. Les solutions salines isotoniques quittent l'estomac tout aussi vite, ou même plus vite, que l'eau. Les solutions salines hypotoniques séjournent plus longuement sans toutefois subir de modifications. Quant aux solutions hypertoniques, il est probable qu'elles se trouvent peu à peu modifiées dans le sens isotonique, soit par sécrétion d'eau, soit par résorption de sels.

L'absorption des sels dissous est controversée, et de ce point de vue, la différence d'espèces jouerait un grand rôle : c'est ainsi que la muqueuse gastrique des rongeurs (cobaye, lapin) absorberait l'iodure de potassium et le salicylate de sodium, tandis que ces substances ne pénètreraient pas chez le chat ou le chien. Dans beaucoup de cas il s'agirait d'une absorption peu appréciable ou très lente.

On a beaucoup discuté pour savoir si l'état de vacuité ou de plénitude de l'estomac influençait l'absorption.

Disons seulement que, dans l'état de plénitude, l'estomac présente une large surface d'absorption, et une circulation sanguine active, mais, d'autre part l'englobement dans le bol alimentaire peut exercer une action retardatrice (Régnier). D'après les recherches de Lassalle et de Mlle Fache (1927) plus le pH d'une eau minérale est voisin de 6,4 et plus rapide est son évacuation dans le duodénum.

Absorption intestinale.

C'est là une question importante vis-à-vis du problème qui nous occupe, mais qui n'a pas été étudiée de façon aussi poussée qu'il eut été désirable du point de vue hydrominéral. Plusieurs théories, d'ailleurs, ont été admises par les physiologistes. Magendie invoquait l'imbibition de la muqueuse par les solutions nutritives. Par la suite, on admit, sans constatations expérimentales, que les lois de l'osmose, mises en évidence par Dutrochet, jouaient le principal rôle.

Heidenhain et ses élèves furent les premiers à montrer que les lois physiques sont insuffisantes à expliquer en totalité les phénomènes d'absorption intestinale, car : 1° le sérum défibriné d'un chien, introduit dans la lumière intestinale du même animal est absorbé ; 2° une solution isotonique au sérum sanguin est absorbée ; 3° les solutions de concentration supérieure à celle du sang sont aussi absorbées ; 4° à partir d'une solution hypotonique l'absorption se fait sentir non seulement sur l'eau mais aussi sur le corps dissous. C'est pourquoi Heidenhain fut amené à la suite de Hoppe-Syler (1881) à admettre que l'absorption intestinale est une fonction des cellules épithéliales vivantes, entendant par là l'intervention de lois physico-chimiques applicables à la matière vivante et encore ignorées. Quelques expérimentateurs accusèrent encore les difficultés d'application des lois de l'osmose aux phénomènes de l'absorption intestinale, d'autres s'efforcèrent de les élucider.

Goldschmidt et Dayton, en particulier, soulignèrent l'influence de la pression osmotique du sang. Ils montrèrent que dans les cas de pléthore hydrémique, on constate peu de modifications de la fonction d'absorption de l'intestin et que, inversement, si les réserves d'eau de l'organisme diminuent, on constate une absorption plus rapide des lavements alimentaires et une diminution des effets purgatifs du sulfate de soude. On voit que l'équilibration entre le contenu intestinal et le sang peut fort bien s'expliquer par des vues purement osmotiques. Mais il fallait encore rendre compte de l'absorption par l'intestin du liquide intestinal iso-osmotique au sang. Hober fait appel aux phénomènes de la diffusion, mais Wallace et Cushny montrent que la perméabilité de la membrane intestinale est loin d'être parrallèle au pouvoir de diffusion des différents sels et l'on retrouve sur l'intestin la notion si souvent exposée par Gellhorn, à savoir que si les ions alcalins franchissent aisément la paroi, les ions alcalino-terreux ne la franchissent que difficilement. Conheim, d'ailleurs, ne constata l'apparition de phénomènes vrais de diffusion qu'après altération de la membrane intestinale par le fluorure de sodium. Pourtant récemment Norberg (1934) a soutenu à nouveau l'idée que la résorption des électrolytes dans l'intestin grêle pouvait être considérée, en première estimation, comme un phénomène de diffusion. Il s'est appuyé pour ceci, sur des expériences avec Cl H, IO^3 K, CO^3 HNa, effectuées de façon comparative sur l'intestin et sur des tubes de collodion ou de parchemin.

Quoiqu'il en soit, il apparaît comme certain, que la notion de perméabilité des membranes, même en lui apportant tous les correctifs plusieurs fois mentionnés : présence d'ions non diffusibles, diminution de la tension superficielle, polarisation de la membrane, solubilité dans les lipoïdes, influence du pH, etc..., se montre insuffisante, bien que renfermant une part de vérité, pour per-

mettre à elle seule de concevoir comment une solution peut en totalité quitter la lumière intestinale. Il devient donc nécessaire de ne plus concevoir la membrane intestinale comme une membrane inerte, mais comme située au milieu d'un organisme en vie, avec par conséquent, des phénomènes venant modifier, à chaque instant, les conditions de l'absorption.

Certaines forces, produites par la vie de l'organisme entier, feraient pénétrer la solution dans la cellule épithéliale, d'autres lui feraient quitter la cellule pour l'entraîner vers le sang. Parmi les premières, il faut citer la pression intra-intestinale (Hamburger) bien qu'une valeur nulle, ou légèrement négative de cette pression n'empêche pas l'absorption et le gonflement du protoplasma cellulaire (Mayerhofer et Pribam, 1910) et bien que le fond de ce problème nous soit encore inconnu. Pour les secondes, c'est-à-dire les forces attractives qui permettraient aux liquides de gonflement de quitter la cellule et de gagner le sang, permettant ainsi aux colloïdes hydrophiles cellulaires de ne jamais atteindre le point de saturation aqueuse, Hamburger fait une place spéciale à la circulation du sang dans les capillaires. D'autres faits viennent encore étayer l'hypothèse d'une certaine activité de la cellule elle-même.

Ainsi Brodie et ses collaborateurs ont observé que, au cours de l'absorption du chlorure de sodium et de l'eau, il y avait consommation plus grande d'oxygène dans l'intestin, alors que cette augmentation ne se produisait pas avec le sulfate de magnésium, agissant comme purgatif. Conheim *a*, d'autre part, montré qu'une solution d'iodure de Na, introduite dans l'intestin d'un octopode ne s'absorbe en totalité que si la solution est perfusée par un courant d'oxygène. Enfin, Reid, a signalé que la suspension même très courte, de l'arrivée du sang oxygéné dans l'intestin, arrête aussitôt l'absorption pour un temps assez long.

En dernier ressort, on aboutit avec P. Combemale à une théorie éclectique suivant laquelle l'absorption digestive doit être considérée comme liée à la vie de la cellule en même temps qu'à un série de phénomène physico-chimiques analogues à ceux réglant les échanges des membranes inertes.

Conclusions.

Nous retrouvons ici, dans le cas propre aux eaux minérales, le reflet de toutes les incertitudes inhérentes aux phénomènes d'absorption en général. La brève revue générale que nous venons d'esquisser au sujet du mécanisme d'absorption des eaux minérales ingérées, montre suffisamment toutes les lacunes actuelles de la question qui a été, semble-t-il, jusqu'ici un des points de vue les plus négligées de l'hydrologie expérimentale.

BIBLIOGRAPHIE

CHABROL (E.), CHARONNAT (L.), COTTET (J.) et SIGUIER. — Recherches biologiques sur l'absorption des eaux minérales par l'intestin. — *Paris Médical*, 26, N° 16, 1936, P. 333.

DODEL (P.) et DASTUGUE (G.). — Eaux minérales et perméabilité cellulaire. — *Sous presse.*

LASALLE (H.) et FACHE (Mlle J.). — Influence du pH des eaux alcalines sur leur évacuation gastrique. — *Ann. Soc. Hydro et Climato*, 1927, Toulouse.

LASALLE (H.) et FACHE (Mlle J.). — Influence du pH des eaux bicarbonatées sodiques sur leur évacuation gastrique. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1926, 95, P. 76.

MORACZEWSKY (W.), GRZYCKI (S.), GUELFA et SADOWSKI. — Sur le comportement de l'eau bue dans l'organisme. — *Polska Gazetta Lekarska*, 1936 ,15, P. 558.

MOUGEOT (A.). — Quelques essais expérimentaux sur l'imbibition cellulaire par les eaux minérales. — *Paris Médical*, 1928.

PUECH (A.) et CALLAMAND (Mlle O.). — Pouvoir imbibiteur de quelques sources minérales de Cauterets. — *Ann. Soc. Hhdro et Climato.* — Paris, 1938, 7, P. 387.

VIOLLE (P.-L.) et DUFOUR (P.). — Contribution à l'étude expérimentale du métabolisme des eaux minérales. Recherches sur le gonflement colloïdal déterminé par un certain nombre d'eaux minérales. — *Bull. Académie de Médecine*, 1927.

VIOLLE (P.-L.). — Action des eaux minérales sur le gonflement colloïdal. — *Revue Médicale de l'Est*, 1927, 21 bis, P. 226.

CHAPITRE II

ACTION DES EAUX MINÉRALES SUR LA MOTRICITÉ GASTRIQUE LA MOTRICITÉ INTESTINALE ET LA MOTRICITÉ BILIAIRE

1° *Action des eaux minérales sur la motricité gastrique.*

Nous n'avons trouvé sur ce sujet qu'un seul travail expérimental dû à Cascao de Anciaes et Da Fonca (1929) et effectué sur la source Don Fernando de Pedras Salgada.

L'analyse chimique a montré que cette eau est l'une des plus riches en acide carbonique libre (2,269 pour 1.000) et qu'elle surpasse à cet égard toutes les eaux gazeuses et alcalines du Portugal et même d'autres pays (Vichy ou Vals). D'autre part la concentration en bicarbonate de soude et la quantité totale d'acide carbonique combiné sont inférieures à celles de sources similaires. L'eau dont il s'agit présente donc un type spécial d'eau fortement gazo-carbonique et peu bicarbonatée ce qui la met à part des eaux alcalino-gazeuses. Elle présente une

saveur nettement acidulée. Il était à prévoir qu'à ces propriétés chimiques correspondaient des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques spéciales. En effet, si les eaux alcalines faiblement gazeuses ont une action frénatrice sur les phénomènes moteurs et la sécrétion gastrique, il était légitime de penser que celles-ci, riches en acide carbonique libre et relativement pauvres en acide combiné, exerceraient au contraire une action stimulante sur lesdites fonctions motrices et sécrétrices.

Dans des expériences effectuées à plusieurs reprises en faisant avaler 200 cm3 d'eau de la source Don Fernando, à des sujets atteints de ptose ou d'atonie gastrique, il a été remarqué, 5 à 10 secondes plus tard, que des contractions péristaltiques fortes et utiles se manifestaient, l'estomac se vidant plus rapidement et le duodénum se remplissant facilement. Ces mouvements péristaltiques permettaient une réplétion du duodénum si complète que l'on a profité de l'ingestion de 200 à 250 cm3 d'eau pour obtenir, sous le contrôle du sélecteur Béclère, de bonnes images radiographiques de l'estomac.

2° *Action des eaux minérales sur la motricité intestinale.*

L'expérimentation a montré que les eaux minérales se comportent comme de véritables agents pharmacodynamiques susceptibles de modifier le tonus et la contraction des fibres musculaires lisses.

Pour essayer d'élucider le mécanisme de cette action, il faut tenir compte à la fois de l'influence des eaux minérales sur la fibre musculaire elle-même ; puis de leur influence sur le système nerveux et les sécrétions qui peuvent à leur tour modifier ces réactions : ainsi pour certains auteurs, tels que Chabrol, Lemaire, Cottet et Mathivat, l'action péristaltique d'eaux magnésiennes, comme celles de Châtel-Guyon, dépendrait en grande partie de leur action cholagogue ou cholérétique.

L'étude expérimentale, sur l'animal *in-vivo* permet, comme l'ont fait remarquer Santenoise, Merklen, Mlle Kolher et Vidacovitch, de voir si les effets globaux enregistrés sont superposables à ceux observés cliniquement pendant les cures. Les diverses pratiques thermales ont une action sur les facteurs de la motricité intestinale (musculature, innervation intrinsèque et extrinsèque, sécrétions) que l'application des méthodes habituelles d'analyse physiologique ou pharmacodynamique permet en partie d'explorer.

Techniques utilisées. — Merklen, Santenoise, Franck et Vidacovitch ont expérimenté, sur des chiens chloralosés, avec les eaux oligo-métalliques de Plombières administrées en injections sous-cutanées lentes après isotonisation. Les eaux sulfatées calciques du type Vittel étaient administrées par ingestion. On explore la motricité intestinale à l'aide de petits ballonnets, remplis de liquide sous une tension déterminée, contrôlée au manomètre, et dont les variations de volume sont enregistrées avec un tambour de Marey.

Résultats obtenus.

a) *Action des eaux radio-actives oligo-métalliques de Plombières.*

On a une première phase de diminution du tonus intestinal et de diminution de l'activité motrice de l'intestin. Puis une phase ultérieure de réapparition de l'activité motrice de l'intestin mais cette fois régularisée. Dans le but de savoir si on était bien en présence d'une action sur la musculature lisse de l'intestin, sans passer par le système neuro-végétatif, on a expérimenté sur des animaux dont les anses intestinales avaient été soigneusement énervées, et chez des animaux dont les nerfs vagues, splanchniques et pelviens avaient été sectionnés. On a eu, dans ces conditions, une diminution du tonus

et de la motricité ce qui a permis de conclure que, au moins en partie, l'eau de Plombières agissait directement sur la musculature. Mais il faut admettre également que les eaux de Plombières influencent aussi la musculature extrinsèque car au bout de 45 minutes on a une augmentation progressive de l'excitabilité réflexe parasympathique.

b) *Action des eaux sulfatées chimiques du type Vittel Hépar.*

On a pu distinguer 4 phases successives :

1° Dans la première qui débute 15 à 30 minutes après l'ingestion d'eau, on a un abaissement du tonus et une diminution de l'amplitude (parfois aussi de la fréquence) des contractions de l'iléon et parfois du côlon ;

2° Dans une deuxième période (30 à 50 minutes après l'ingestion), le tonus du côlon se relève, ses contractions s'amplifient et parfois leur rythme s'accélère ;

3° Dans une troisième période, le tonus de l'iléon s'élève à son tour et ses contractions augmentent progressivement d'amplitude. Au total la motricité intestinale est alors remarquablement activée et régularisée ;

4° Dans la quatrième période (qui début 75 à 100 minutes après), on assiste à une alternance de périodes d'exagération de la motricité intestinale et de périodes de repos relatif. Selon Merklen, le mécanisme de ces phases est le suivant :

Première phase : la diminution initiale du tonus et du péristaltisme de l'iléon semble liée à une action directe de l'eau minérale et de ses ions constitutifs sur l'intestin. Quant au côlon, la diminution parfois observée paraît devoir être rapprochée de la poussée d'hypercalcémie qui se manifeste alors ; peut-être faut-il tenir compte également des décharges d'adrénaline fréquemment observées après ingestion de doses importantes

d'eaux sulfatées calciques prises au griffon. La deuxième et la troisième phase d'accroissement et de régularisation du tonus et de la dynamogénie, au niveau du côlon puis de l'iléon, coïncident avec l'accroissement de l'excitabilité réflexe et de l'activité tonique parasympathique (on ne les retrouve pas en cas d'énervation préalable). La quatrième phase caractérisée par des alternances de périodes d'exagération et de repos s'observe chez des animaux à anses intestinales énervées. Elle tient à la chasse biliaire provoquée par l'ingestion d'eau sulfatée calcique. Chez les animaux, à anses intestinales énervées et à sécrétion biliaire dérivée, il a été observé, longtemps après l'ingestion de Vittel Hépar, un léger degré d'élévation du tonus et d'augmentation de l'amplitude des contractions de l'iléon et du côlon ; l'auteur attribue ces effets aux modifications des équilibres physico-chimiques du milieu humoral).

De toutes ces expériences, on peut conclure que la cure de Plombières, par son action immédiate portant sur le muscle intestinal et son innervation extrinsèque, supprime l'hypertonie et calme les états spasmodiques. Elle diminue l'excitabilité du sympathique (inhibiteur de l'intestin) et elle atténue, au moins provisoirement, les réflexes intestino-moteurs. Puis elle accroît l'excitabilité vagale et facilite les réactions dynamogéniques et la transmission des *stimuli* nerveux à l'intestin. Quant à l'eau sulfatée calcique de Vittel Hépar, les modifications fonctionnelles qu'elle provoque apparaissent comme liées, hormis celles passagères dues à l'état constitutif ionique de l'eau, à l'augmentation de l'activité tonique et réflexe du parasympathique et à la stimulation de la sécrétion biliaire provoquée par l'eau sulfatée calcique.

D'après Violle l'action des eaux de Vittel sur l'intestin serait indirecte et réalisée par l'intermédiaire de l'action hépatique, ou de celle sur le système vago-sympathique.

c) *Action de l'eau minérale magnésienne de Châtel-Guyon.*

Mlle Balme et G. Dastugue, étudiant l'action physiologique de l'eau de Châtel-Guyon, ont constaté l'antagonisme des eaux de ces sources et des agents sympatho ou parasympathomimétiques tels que adrénaline et éphédrine d'une part, et atropine et pilocarpine d'autre part, sur l'intestin isolé *in-vitro.*

Ils ont établi que cet antagonisme ne se ramène pas à l'influence d'une simple modification de la réaction ionique, mais que en fait deux facteurs sont susceptibles d'agir : d'une part l'ion Mg qui peut empêcher la contraction par l'acétylcholine, même à des doses de 1 p. 50 millions, et d'autre part le gaz carbonique qui rompt aisément la contraction acétylcholinique du muscle lisse.

Les auteurs ont voulu se rendre compte si l'on retrouvait *in-vivo* des résultats analogues. Ils ont opéré sur des chiens dont on enregistrait la respiration par le pneumographe de Marey et la tension artérielle par le Kymographe de Ludwig. Les contractions intestinales étaient enregistrées, après laparotomie, par la méthode des ballonnets.

Voici deux protocles opératoires :

Chien n° 4. Poids 13 kilogs. Anesthésie au chloralosane après pantopon. L'injection intra-veineuse de 1/150 mg. de chlorhydrate d'adrénaline par Kg. de poids détermine une élévation de la pression artérielle de 6 cm. de mercure, l'arrêt des contractions intestinales et une bradypnée accusée. Après quelques minutes ces phénomènes disparaissent et le chien reprend un comportement normal ; on injecte alors 8 cm3 d'eau de Châtel-Guyon par Kg. de poids dans la veine saphène. On note une augmentation de l'amplitude des contractions intestinales et une accélération de la respiration.

A ce moment, une deuxième injection d'adrénaline, pratiquée dans les mêmes conditions que la précédente, donne des résultats identiques.

Chien N° 5. Poids 15 kilos. Anesthésie au chloralosane après pantopon. On fait en intra-veineuse 1/400 de mg. de chlorhydrate d'acétylcholine par Kg. de poids, ce qui détermine une diminution de la tension artérielle de 2 cm. de mercure, et une inhibition des contractions intestinales, plus prolongée, celle-ci. On injecte dans la saphène 7 cm3 d'eau de Châtel-Guyon par Kg. (source Gubler). On note une augmentation des contractions intestinales, sans modifications de la tension artérielle. A ce moment une nouvelle injection d'acétylcholine produit les mêmes effets que la première.

Il est à retenir que Mlle Balme, dans un travail personnel, a retrouvé sensiblement les mêmes résultats opérant sur un chien anesthésié au chloralose après pavéron.

On doit remarquer que, quelle que soit la faiblesse des doses d'adrénaline et d'acétylcholine employées, elles sont encore infiniement plus fortes que celles qui peuvent circuler normalement dans l'organisme. Le résultat le plus net qui se dégage de ces expériences c'est qu'on ne retrouve sur l'animal aucun antagonisme entre l'eau minérale de Châtel-Guyon administrée par voie veineuse et les réactions respiratoires, artérielles et intestinales de l'adrénaline et de l'acétylcholine.

d) *Action des eaux bicarbonatées sodiques de Vichy.*

Walther constate que les eaux de Vichy, en dehors d'une action favorable dans les colites de fermentation, ne semblent pas avoir d'action propre sur l'intestin. Cependant il faut leur reconnaître, une action régularisante de tous les états intestinaux secondaires des voies digestives hautes, telles que celles du foie et de la vésicule.

3° *Action des eaux minérales sur la motricité de la vésicule biliaire.*

Les travaux d'ordre expérimental relatifs à l'action des eaux minérales sur la motricité de la vésicule biliaire *in-vivo* nous ont paru très rares. Nous ferons surtout état des travaux de MARCOTTE (1933) qui a montré que l'eau de Vittel avait à la fois une action cholagogue et cholécystokinétique, et cette dernière propriété présente un intérêt remarquable dans la cure des atonies vésiculaires.

L'atonie vésiculaire, ou cholécystotonie, bien décrite par CHIRAY, est la simple distension de la vésicule, indépendante de toute cause mécanique et due au relâchement du muscle vésiculaire. L'examen radiologique présente une grosse vésicule mobile et flasque, pendante dans la position debout. L'épreuve de l'excrétion provoquée donne une bile B foncée, abondante et où l'on trouve en excès des pigments, de la cholestérine et des sels biliaires. On a une amélioration chimique qu'il est facile de constater par le tubage duodénal et l'excrétion biliaire provoquée (méthode de MELTZER-LYON). La bile B qui était noire et abondante et qui présentait une augmentation de la cholestérine, des sels et des pigments, redevient normale quant à sa couleur et à son abondance et enfin, les sels, les pigments et la cholestérine diminuent parrallèlement à l'amélioration clinique, et on peut même avoir, 8 à 15 jours après la cure, le retour à la normale.

Selon MARCOTTE, la source Vittel Hépar agit en exerçant un véritable drainage hydro-minéral des voies biliaires et en particulier de la vésicule. Elle déclenche une action sur la motricité vésiculaire et redonne à l'organe la tonicité qu'il avait perdue, tout en rééduquant peu à peu sa fonction motrice. Les études faites sur l'organe isolé corroborent d'ailleurs les résultats cliniques.

Il en résulte que l'eau de Vittel élève le tonus de la vésicule et augment la force et l'amplitude des contractions ; mais il faut se souvenir qu'il existe une dose optima : en effet, à faible dose, l'eau Hépar possède une action calmante sur la vésicule irritable et ce n'est qu'avec des doses nettement plus fortes que l'on retrouve l'action cholécystokinétique.

Conclusions. — L'action profonde exercée cliniquement par les eaux minérales sur la musculature du tube digestif, et que nous avons volontairement laissée dans l'ombre, ne peut pas encore être expliquée de façon complète au point de vue expérimental. L'école nancéenne, avec SANTENOISE et MERKLEN, a mis cependant au point une série de techniques tout à fait précises qui n'ont été appliquées encore qu'à quelques eaux minérales, mais dont la mise en œuvre multipliée, au griffon même de nos principales sources, serait très certainement de nature à en déterminer, dans une très large mesure, le mode d'influence.

BIBLIOGRAPHIE

BALME (M.) et DASTUGUE (G.). — Sur quelques actions physiologiques de l'eau minérale de Châtel-Guyon. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1937, 38, N° 4, P. 234.

BALME (Mlle M.). — Contribution à l'étude expérimentale de l'action de l'eau de Châtel-Guyon sur la motricité intestinale. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1936, 37, N° 4, P. 174.

BATMALE (S.). — Action de la cure de Barbazan sur les dystonies intestinales. — *Revue Méd. et Chirur. de l'Afrique du Nord*, 1933, N° 217, P. 1.066.

BAUMANN (J.). — Le traitement à Châtel-Guyon des atonies post-colitiques et de quelques atonies essentielles. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1937, 38, N° 8, P. 458.

BENSIMON (C.). — Contribution à l'étude des eaux d'Hammam Melouane, action sur les voies biliaires. — *Thèse Médecine Alger*, 1939.

CASCAO DE ANCIAS et DA FONSECA. — Excitation de la sécrétion et de la motilité gastrique par l'eau minérale de la source Don Fernando à Pedras Salgada. — *C. R. de Biologie*, 1929, 102, P. 539.

GAELINGHER (H.). — Action de Châtel-Guyon sur l'élément spasmodique des colitiques. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1937, 38, N° 8, P. 457.

HYVERT (R.). — L'atonie gastrique et la cure thermale. — *Centre Médicale*, 31, 1925, N° 8, P. 183.

KUBIKOWSKY (P.). — Influence du sel, de l'eau et de l'eau salée de Morzym sur le péristaltisme intestinal. — *Polska Gazetta Lekarska*, 1938, 16, P. 319 et 348.

MARCOTTE (A.). — Etude de l'action de l'eau de Vittel, source Hépar, sur les atonies vésiculaires. — *Presse Thermale et Climatique*, 1933, N° 3.242, P. 577.

MERKLEN (L.), BONNET (V.), GRANDPIERRE (R.), RICHARD (A.) et VIDACOVITCH (M.). — Etude électrophysiologique de l'action de la cure de Bourbonne sur la fonction neuro-musculaire. — *Presse Thermale et Climatique*, 1937, N° 3.345 et 3.346, P. 321.

SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), STANKOFF, VIDACOVITCH (M.). — Action de la cure de Plombières sur la motricité intestinale. —*Paris Médicale*, 1934, P. 329 et 333.

SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), STANKOFF, VIDACOVITCH (M.) et FRANK (R.). — Recherches sur le mode d'action des eaux sulfatées calciques sur la motricité intestinale. — *Bull. Académie Médecine*, 1935, 114, P. 162.

SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), KOLHER (D.) et VICADOVITCH (M.). — Etude physiologique du mode d'action des eaux minérales sur la motricité intestinale. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1937, 38, N° 8, P. 456.

WALTHER (H.). — Action des eaux de Vichy sur la motricité intestinale. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1937, 38, N° 8, P. 460.

CHAPITRE III

ACTION DES EAUX MINÉRALES SUR LES SÉCRÉTIONS DU TUBE DIGESTIF

Généralités. — D'après Chabrol, Charonnat et Cottet (1936), l'action sécrétoire des eaux thermales se manifeste aux différents étages du tube digestif : estomac, voies biliaires, foie, pancréas, intestin. En modifiant le pH gastrique et en provoquant une sécrétion plus ou moins abondante de chlore, les eaux minérales commandent l'ouverture du pylore qui règle à son tour le transit intestinal. Il n'est pas douteux qu'une eau purgative, ou une solution artificielle, riches l'une et l'autre en principes minéraux, déterminent un afflux de liquide qui exsude par osmose, mais les lois de l'osmose là non plus ne peuvent tout expliquer à elles seules. Les auteurs, dans une série d'expériences, ont comparé l'élimination par osmose de différentes eaux dites laxatives et de l'eau distillée et sont arrivés à la conclusion que loin d'attirer un flux de liquide par exosmose, les eaux dites laxatives sont absorbées presque aussi rapidement que l'eau distillée (cf. chapitre de l'absorption). C'est que, disent ces

auteurs, intervient le rôle des voies biliaires dans l'élaboration des sécrétions digestives. En les étudiant expérimentalement, ils arrivent à démontrer l'action cholagogue déjà connue de ces eaux et aussi leur action cholérétique, et, étendant, leurs expériences, ils arrivent aux mêmes conclusions pour toutes les eaux magnésiennes et ils croient pouvoir affirmer que le rôle de la bile est de tout premier plan dans le pouvoir laxatif de ces eaux, lorsqu'on lui compare l'effet local que ces mêmes eaux exercent sur la muqueuse de l'intestin. De plus, la bile ne se contente pas d'exalter la rapidité du transit digestif en provoquant des débacles intestinales par le jeu du péristaltisme, elle peut également faciliter l'absorption intestinale de l'eau. C'est là une curieuse contre-partie du flux biliaire que la même eau est susceptible de déclencher par son action élective sur le sphincter d'Oddi ou la cellule hépatique.

I. — Action des eaux minérales sur la sécrétion gastrique

A) *Action des eaux de Vichy.* — Puech, Baumel, Balme et Cayla ,1938) ont particulièrement étudié l'action des eaux de Vichy sur la chlorhydrie gastrique. Jusqu'à cette étude les effets de l'ingestion des eaux minérales sur la sécrétion gastrique n'avaient guère retenu l'attention des chercheurs. Le nombre restreint d'expériences s'explique par la difficulté de pratiquer des tubages répétés chez les malades en traitement dans les stations thermales.

Les eaux de Vichy stimulent, en principe, la sécrétion de l'estomac, mais elles la régularise certainement et semblent même susceptibles de la neutraliser. Ces effets différents paraissent liés en grande partie aux conditions de l'administration. Les auteurs ont étudié l'action sur le chimisme gastrique des sources Grande Grille, Célestins, Chomel et Hôpital, et ceci sur vingt sujets dont aucun ne présentait d'affection organique de

l'estomac. Ils ont ainsi prélevé et analysé 114 liquides gastriques.

Technique d'étude. — Les expériences ont porté sur des eaux fraîchement embouteillées, froides. La conservation n'a jamais excédé deux jours et l'eau était absorbée à la température ambiante. Le premier jour on effectuait un tubage gastrique à jeun, un deuxième une heure après ingestion de 200 cm3 d'eau minérale étudiée, un troisième dix minutes après l'injection sous-cutanée de 1 mg. de bichlorhydrate d'histamine, injection faite à la fin du deuxième tubage. Pendant les vingt jours suivants, le sujet ingérait 400 cm3 d'eau de Vichy (200 cm3 matin et soir). Le cinquième, le quinzième et le vingtième jour, on pratiquait, le matin, avant toute ingestion d'eau, deux prélèvements de liquide gastrique : à jeun d'abord, puis dix minutes après l'injection d'histamine.

Résultats avec les eaux de Grande Grille :

Variations de la chlorhydrie et de l'acidité totale sans injection d'histamine :

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
1	à jeun 1er jour	1,02	0,51	1,53	1,67
2	—	1,28	0,50	1,78	2,00
3	—	0,58	0,95	1,53	1,83
4	—	0,00	0,29	0,29	0,43
1	après ingestion de	0,73	0,32	1,05	1,20
2	200 cm3 d'eau	1,09	0,80	1,89	2,11
3	—	1,42	0,51	1,93	2,11
4	—	0,76	0,55	1,32	1,60
1	5e jour	0,00	0,62	0,62	0,87
2	—	0,29	0,54	0,83	1,02
3	—	1,32	0,43	1,75	1,89
4	—	0,00	0,58	0,58	0,87

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
1	15e jour	0,62	0,33	0,95	1,09
2	—	0,51	0,51	1,02	1,26
3	—	0,00	0,18	0,18	0,29
4	—	0,00	0,00	0,00	0,43
1	20e jour	—	—	—	—
2	—	0,76	0,63	1,39	1,57
3	—	0,00	0,00	0,00	0,51
4	—	1,09	0,61	1,71	2,00

Variations de la chlorhydrie et de l'acidité totale après injection d'histamine :

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
1	1er jour	1,78	0,23	2,01	2,26
2	—	3,36	0,24	3,61	3,75
3	—	3,65	0,58	4,23	4,60
4	—	2,19	0,58	2,77	3,02
1	5e jour	0,54	0,23	0,77	1,02
2	—	3,36	0,28	3,65	3,76
3	—	3,79	0,40	4,03	4,12
4	—	1,09	0,61	1,71	1,97
1	15e jour	0,95	0,33	1,28	1,42
2	—	3,28	0,32	3,61	3,79
3	—	0,07	0,25	0,32	0,47
4	—	0,73	0,36	1,09	1,32
1	20e jour	—	—	—	—
2	—	3,21	0,43	3,65	3,79
3	—	1,02	0,76	1,78	1,97
4	—	2,41	0,69	3,10	3,24

Interprétation : dans l'heure qui suit l'ingestion de l'eau de la source Grande Grille, on note une augmentation de l'HCl libre et combiné et de l'acidité totale du suc gastrique. L'HCl libre et combiné et l'acidité totale diminuent ensuite de façon importante au 5e et surtout au 15e jour du traitement, aussi bien dans le liquide prélevé après l'ingestion d'eau que dans celui prélevé après histamine. Au 20e jour, les diverses fractions de l'acidité totale ont rejoint le taux initial, malgré la continuation de la cure, et on observe même une acidification secondaire.

Résultats avec l'eau Chomel sans histamine :

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
14	à jeun 1er jour	0,73	0,30	1,03	1,25
15	—	0,00	0,36	0,36	0,58
12	—	0,00	0,00	0,00	0,25
13	—	0,00	0,00	0,00	0,25
14	après ingestion de	0,80	0,37	1,77	1,39
15	200 cm3 d'eau	0,51	0,98	1,49	1,82
12	—	0,00	0,00	0,00	0,25
13	—	0,00	0,00	0,00	0,18
14	5e jour	0,00	0,00	0,00	0,73
15	—	0,43	0,42	0,85	0,98
12	—	0,00	0,00	0,00	0,28
13	—	0,00	0,00	0,00	0,25
14	11e jour	0,00	0,00	0,00	0,03
15	—	0,18	0,36	0,54	0,73
12	—	0,00	0,00	0,00	0,36
13	—	0,00	0,00	0,00	0,18

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
14	20e jour	0,00	0,00	0,00	0,00
15	—	0,00	0,51	0,51	0,73
12	—	0,00	0,00	0,00	0,29
13	—	0,00	0,00	0,00	0,32

Variations de la chlorhydrie et de l'acidité totale après histamine :

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
14	1er jour	2,55	0,25	2,81	2,92
15	—	3,51	0,50	4,01	4,19
12	—	0,00	0,00	0,00	0,25
13	—	0,00	0,18	0,18	0,25
14	5e jour	1,25	0,50	1,75	2,07
15	—	3,21	0,30	3,63	3,72
12	—	0,18	0,40	0,58	0,80
13	—	0,00	0,00	0,00	0,00
14	11e jour	0,73	0,36	1,09	1,28
15	—	2,55	0,43	2,99	3,17
12	—	0,36	0,47	0,83	1,09
13	—	0,00	0,00	0,00	0,22
14	20e jour	0,00	0,00	0,00	0,51
15	—	0,00	0,00	0,00	0,36
12	—	0,00	0,36	0,36	0,94
13	—	0,00	0,00	0,00	0,36

Interprétation : après un effet acidifiant immédiat et plus ou moins marqué selon les sujets, on note secondairement une alcalinisation du liquide gastrique qui est surtout importante au 15e jour, pour les liquides prélevés à jeun, et au 20e pour les liquides prélevés après histamine.

Résultats obtenus avec l'eau de la source Célestins sans histamine :

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
8	à jeune 1er jour	0,80	0,41	1,21	1,42
10	—	0,21	0,30	0,52	0,80
9	—	0,00	0,02	0,02	1,37
7	—	0,00	0,00	0,00	0,32
8	après ingestion de	1,32	0,50	1,82	1,93
10	de 200 cm3 d'eau	1,17	0,36	1,53	1,82
9	—	0,00	0,07	0,07	0,58
7	—	0,00	0,00	0,00	0,29
8	5e jour	1,39	0,50	1,82	1,93
10	—	0,73	0,36	1,09	1,32
9	—	0,73	0,44	1,17	1,42
7	—	0,00	0,29	0,29	0,40
8	15e jour	1,86	0,36	2,22	2,37
10	—	0,73	0,29	1,02	1,21
9	—	0,40	0,36	1,76	0,87
7	—	0,00	0,00	0,00	0,48
8	20e jour	0,69	0,48	1,17	1,39
10	—	0,58	0,29	0,87	1,02
9	—	—	—	—	e—
7	—	0,00	0,00	0,00	0,69

Variations de la chlorhydrie avec injection d'histamine :

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
8	1er jour	2,19	0,37	2,56	2,77
10	—	3,25	0,62	3,87	4,01
9	—	1,71	0,27	1,98	2,07
7	—	0,00	0,00	0,00	0,41

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
8	5e jour	3,65	0,58	4,23	4,52
10	—	2,55	0,36	2,92	3,10
9	—	2,04	0,33	2,37	2,48
7	—	1,54	0,44	2,00	2,30
8	20e jour	2,33	0,51	2,84	2,99
10	—	0,51	0,32	0,83	0,95
9	—	—	—	—	—
7	—	1,89	0,47	2,37	2,53

Interprétation : l'ingestion d'eau des Célestins provoque une augmentation immédiate de l'HCl libre, de celui combiné et de l'acidité totale qui persiste le 5e et le 15e jour. Dans les sucs gastriques prélevés après injection d'histamine, l'acidification est surtout importante le 5e jour. Au 20e jour, les divers taux d'acidité sont revenus à la normale.

Résultats obtenus avec la source Hôpital.
Cette série a été moins suivie que les précédentes.
Variation de la chlorhydrie sans histamine :

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
31	à jeun 1er jour	0,00	0,33	0,33	0,51
32	—	1,82	0,55	2,37	2,63
33	—	0,77	0,42	1,19	1,39
16	—	2,30	0,35	2,65	2,85
31	après ingestion de	1,39	0,50	1,89	2,11
32	200 cm3 d'eau	2,37	0,44	2,81	2,99
33	—	1,36	0,35	1,71	1,86
16	—	1,75	0,33	2,08	2,26

Observ.	Tubage	HCl libre	HCl combiné	HCl total	Acidité totale
31	5e jour	0,52	0,44	0,96	1,17
16	—	1,17	0,39	1,57	1,75
16	15e jour	0,47	0,29	0,74	0,91
16	20e jour	0,47	0,29	0,74	0,91
	Variations enregistrées avec histamine :				
31	1er jour	2,63	0,50	3,13	3,28
16	—	1,93	0,36	2,30	2,48
31	5e jour	2,01	0,40	2,41	2,66
16	—	2,84	0,36	3,21	3,36
16	15e jour	1,25	0,32	1,57	1,67
16	20e jour	3,30	0,35	3,65	3,90

Interprétation : autant que l'on peut en juger par les résultats incomplets obtenus, l'action de la source Hôpital paraît analogue à celle de la source Grande Grille.

Conclusions : on peut résumer ces expériences ainsi : les eaux de Grande Grille et d'Hôpital déterminent une alcalinisation passagère ; Chomel une alcalinisation durable, tandis que les eaux des Célestins semblent déterminer une acidification passagère. Il faut tenir compte que des conditions expérimentales différentes (quantité, température, etc.) pourraient amener d'autres réponses. Les constatations n'ont pas montré de différence notable entre les sujets à chlorhydrie normale ou non. Mais on n'est nullement autorisé à conclure, comme le disent les auteurs de ces recherches, que l'action des eaux au griffon serait la même que celle des mêmes eaux embouteillées. Il n'a pas été observé de changement dans

la quantité de liquide gastrique retiré avant ou après histamine sous l'influence de l'eau. Le liquide gastrique des tubages des 15e et 20e jours contenait assez souvent une petite quantité de bile, mais elle ne parait pas susceptible d'avoir modifié les résultats obtenus dans le sens de l'alcalinité si l'on s'en tient à l'opinion de Barbier et de Mallet-Guy et à certaines observations personnelles des auteurs.

B) *Action de l'eau minérale de la source D. Fernando de Pedras Salgada sur la sécrétion gastrique.*

Cascao de Anciaes et Da Fonseca (1920) ont aussi étudié sur ces eaux l'influence relative à la sécrétion gastrique. Les expériences ont porté sur des malades divers et ont été conduites comme suit :

Avec une sonde d'Einhorn on fait, avant l'ingestion d'eau, l'examen fractionné du suc gastrique du malade ; comme repas d'épreuve on se sert de 300 cm3 de thé et 10 cm3 d'alcool à 90° sans addition de sucre. Toutes les quinze minutes on retire des échantillons de sucre. Après ce premier examen, le malade buvait des prises de 100 cm3 de la source D. Fernando, à 17 heures, 18 heures et, le lendemain, une heure avant le second examen. Les résultats ont montré l'action excitatrice de l'eau sur la sécrétion acide ; elle est révélée par l'augmentation de l'acide chlorhydrique libre et de l'acidité totale. Cette action s'est montrée aussi bien dans les cas d'altérations fonctionnelles que dans les cas d'altérations organiques de la muqueuse, l'action excitatrice de la fonction acide étant plus accentuée encore dans le cas d'une lésion organique de cette muqueuse. Cette action s'est montrée aussi dans un cas d'hyperchlorhydrie accompagnée de signes suspects de gastrite. A côté de l'augmentation de la sécrétion acide, les auteurs ont remarqué que dans les deux cas d'altérations fonctionnelles la période de sécrétion a été prolongée de trente minutes.

Résultats obtenus :

1) (Homme) Hypochlorhydrie fonctionnelle.

Premier examen avant ingestion d'eau.

ClH	0	0	6	17	18	22	0
Acidité totale	5	6	9	22	24	28	10

Deuxième examen après ingestion d'eau

ClH	0	0	5	26	32	12	22	13
Acidité totale	16	2	6	30	38	20	31	22

2) (Femme) Hypochlorhydrie fonctionnelle.

Premier examen avant ingestion d'eau

ClH	0	5	21	22	22
Acidité totale	11	7	32	31	32

Deuxième examen après ingestion d'eau

ClH	17	10	13	15	20	27	46
Acidité totale	28	11	13	17	26	37	54

3) (Homme) Hyperchlorhydrie. Gastrite.

Premier examen avant ingestion d'eau

ClH	24	12	18	25	47	62	48	32
Acidité totale	38	14	22	30	35	70	59	43

Deuxième examen après ingestion d'eau

ClH	42	23	33	37	74	76	81	51
Acidité totale	53	25	37	62	80	84	92	63

4) (Homme) Alcoolisme. Cirrhose hépatique hypertrophique. Gastrite chronique avec hypochlorhydrie.

Premier examen avant ingestion d'eau

ClH	0	0	0	19	0	16	0	8
Acidité totale	7	3	8	22	13	21	13	21

Deuxième examen après ingestion d'eau

ClH	20	20	30	42	40	55	12	4
Acidité totale	27	22	30	43	66	60	24	14

5) (Homme) Gastrite chronique avec hypochlorhydrie.

Le premier examen révèle une achylie totale.

Le deuxième examen après quatre prises de 120 cm3 donne :

ClH	0	0	4	0	0	0	0	5
Acidité totale	6	4	7	8	8	8	8	17

Le troisième examen après quinze jours à raison de cinq prises par jour :

ClH	0	0	5	10	4	9	0	0
Acidité totale	5	7	14	21	17	20	11	11

C) *Action des eaux de Cauterets sur la sécrétion gastrique.*

Mlle O. Callamand, en 1939, a étudié l'action sur la sécrétion gastrique des eaux faiblement sulfurées telles que les eaux de Cauterets. Les expériences ont porté sur des chiens, sur lesquels une fistule gastrique avait été pratiquée avec la canule de Laborde. Le chien absorbe à jeun chaque matin un repas d'épreuve de la composition suivante : pain rassis, 10 g. ; eau à étudier, 250 cm3., puis on fait le prélèvement à la canule, après un temps déterminé. Il est à remarquer que l'animal ne montrait aucune aversion en ce qui concerne les eaux sulfurées. Les expériences ont été faites avec les eaux des sources César, La Raillère et Mauhourat, toutes sulfurées sodiques peu minéralisées. La température de l'eau est au voisinage de 45°. Dans le tableau suivant les chiffres obtenus sont groupés par deux : le premier indique l'HCl actif et le second l'acidité totale ; V représente le volume en cm3 recueilli en un temps déterminé.

Temps	Eau potable	V	César	V	La Raillère	V	Mauhourat	V
15 minutes	0,18	50	0,11	100			0,44	80
	0,37		0,29				0,69	
	0,10	70	0,15	90			0,38	80
	0,20		0,31				0,58	
	0,18	70						
	0,40							
20 minutes			0,32	42			0,33	85
			0,62				0,55	
25 minutes			0,66	32				
			0,88					
30 minutes	0,84	20	1,53	32	0,80	20	1,35	24
	1,24		3,28		1,39		2,19	
	0,89	11	0,81	20	1,10	30	1,74	30
	1,37		1,17		1,64		3,10	
	0,84	17	0,85	18			1,60	35
	2,18		1,30				2,80	
45 minutes	1,09	6	1,39	7			1,42	34
	2,80		2,01				2,31	
	1,21	4,5	1,93	12			1,50	20
	2,28		4,46				2,27	
	2,19	4					1,46	25
	2,84						2,33	
60 minutes	1,30	5	1,83	12	1,93	10	1,82	6,5
	2,45		3,48		2,80		2,62	

Temps	Eau potable V	César V	La Raillère V	Mauhourat V
	2,11	2,80		2,50
				0,62 3,5
				1,40 ·

L'ensemble des résultats ne révèle pas, pour César et la Raillère, une action nette. Ces eaux paraissent influencer la sécrétion gastrique dans des limites comparables à celles de l'eau potable. Mais les épreuves faites avec MAUHOURAT, en dépit de la composition chimique analogue, indiquent des modifications intéressantes. Dès le premier quart d'heure, les teneurs en acide chlorhydrique actif et acidité totale sont doublées par rapport à celles de l'eau potable, la sécrétion est accélérée et le rapport HCl sur acidité totale augmente.

Il est à remarquer que la sécrétion est moins rapide pour l'eau potable. L'examen d'ensemble des volumes de suc gastrique, recueillis à différents intervalles, montre que la motricité est plus lente dans le cas de MAUHOURAT ; au bout de trois-quarts d'heure, il y a encore 20 à 25 cm3 de liquide gastrique pour cette source, contre 4 à 6 cm3 pour l'eau potable. L'estomac se vide moins vite, il a tendance à maintenir dilué un suc riche, rapidement, en HCl, les aliments et la muqueuse sont moins en contact et cela explique que des sujets hyperchlorhydriques tolèrent bien l'eau de Mauhourat.

II. — *Action des eaux minérales sur la sécrétion biliaire*

Cette question a été étudiée par de nombreux auteurs et nous nous proposons de parcourir ces diverses études en suivant le plan que nous donne la classification des eaux minérales de DURAND-FARDEL.

A) *Action des eaux sulfatées calciques sur la sécrétion biliaire.* — Merklen, Franck, Grandpierre, Santenoise et Vidacovitch (1931) ont fait porter leur étude sur l'eau sulfatée calcique de Vittel Hépar, en ingestion chez le chien chloralosé, sur lequel on a pratiqué une fistule, soit de la vésicule biliaire, soit du canal cystique, soit du canal cholédoque. La fistule est pourvue d'une canule, elle-même munie d'un tube de caoutchouc suffisamment long pour permettre l'enregistrement rhéographique de l'écoulement biliaire. Il est nécessaire de prendre toutes précautions utiles pour éviter le retentissement fâcheux d'une anesthésie défectueuse, ou un spasme cholédoque. On observe :

1° Une phase de ralentissement du flux biliaire, s'installant progressivement pour atteindre son maximum 30 à 40 minutes après l'ingestion ;

2° Une phase persistante d'accélération du flux biliaire, commençant généralement une heure à une heure et demie après l'ingestion, pour atteindre son maximum au bout d'une heure et demie à deux heures et s'y maintenir jusqu'à la fin de l'expérience ; le taux de l'écoulement biliaire peut ainsi parvenir au quadruple de celui initialement observé avant l'ingestion.

Merklen, étudiant le mécanisme de cette action cholérétique, rapproche les deux phases de cette action de celles, parallèles dans le temps, constatées à la suite de l'ingestion de l'eau, sur le système neuro-végétatif ; il constate, dans la première phase, une hyperactivité et une hyperexcitabilité sympathique avec souvent hypercalcémie. Dans la seconde, accroissement de l'activité fonctionnelle parasympathique avec souvent diminution très notable de l'activité et de l'excitabilité sympathique et souvent un abaissement de la calcémie. Cependant, chez le chien, dont on avait sectionné les troncs vago-sympathiques, on retrouve, dans les effets chlorétiques de l'ingestion d'eau sulfatée calcique, les deux phases

ci-dessus signalées, mais avec quelques différences. La phase primaire de ralentissement biliaire semble plus accusée et la phase secondaire d'augmentation de l'écoulement biliaire est un peu plus tardive et débute de deux à trois heures après l'ingestion. Il est à noter aussi que cette phase est moins marquée chez l'animal normal. Ces expériences établissent donc que l'action sur le système neuro-végétatif n'est pas seule en cause dans la genèse des effets de l'ingestion de cette eau sur la sécrétion biliaire.

Piery, Milhaud, Bachmann et Gerbay ont constaté que, au cours de leurs expériences, l'eau de Vittel Hépar amenait une augmentation de la cholérèse. Expérimentant sur un chien qui avait déjà subi l'action de l'eau de Châtel-Guyon, ces auteurs ont noté une augmentation de la quantité de bile sécrétée de 4,4 pour 100, et de 15,5 pour 100 en ce qui concerne les sels biliaires. Mais les auteurs notent une diminution du résidu sec de 8,3 pour 100 et du cholestérol de 11,1 pour 100.

Rathery et Violle (1933), ayant eu l'occasion d'étudier le comportement de l'eau de Vittel Hépar sur deux malades cholécystotomisés, ont constaté l'action cholagogue de l'eau minérale de cette source. En donnant au malade, la nuit, lorsque le sphincter d'Oddi est fermé, de l'eau de Vittel, à la dose de 150 cm3, ils ont constaté que l'écoulement biliaire par la fistule diminuait dans les heures qui suivaient l'ingestion, et passait de 15 à 16 cm3 par heure, à 10, 11, 7, puis 1 cm3, dans la quatrième heure qui suivait. Ainsi l'eau de Vittel Hépar semblerait avoir une action sur le sphincter d'Oddi qu'elle maintiendrait ouvert, réalisant l'écoulement de la bile des canaux hépatiques et du canal cholédoque. Dans le but de vérifier si la bile passait bien dans le duodénum, ces auteurs ont pratiqué chez le sujet un tubage duodénal et injecté par cette voie 100 cm3 d'eau Hépar réchauffée à 37° ; ils ont constaté, après un quart d'heure,

l'apparition d'une bile abondante se différenciant nettement de la bile A. Cette bile B s'écoule pendant une demi-heure, puis apparait une bile plus claire, la bile C. Ces expériences confirment donc le caractère cholagogue des eaux de la source Hépar.

Bessot, dans sa thèse de pharmacie, en 1936, a étudié l'action d'une eau minérale sulfatée calcique différente, celle de Contrexéville, source du Pavillon. Ses expériences ont porté sur des chiens auxquels on donnait de l'eau minérale à raison de 150 cm3 par jour. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau suivant :

Date	Eau ingérée	Volume en cm3	Résidu sec en g. p. 100	Résidu sec en g. total	Pigments	Cholestérol en g. p. 1.000
24-9	150 cm3 d'eau	30	31,4	0,93	11,5	
25	distillée	48	26,7	1,28	9,5	0,19
26	—	40	30,8	1,23	10,1	
27	150 cm3 d'eau	57	32,5	1,85	11,3	0,27
28	de	47	38,1	1,79	11,8	
29	Contréxéville	39	39,7	1,55	12,7	0,13
30	—	68	25,3	1,72	11,5	
1-10	—	63	23,4	1,47	5,0	0,08
2	—	64	26,6	1,70	5,2	
3	—	53	27,2	1,44	5,7	0,09
4	—	36	31,6	1,14	25,0	
5	150 cm3 d'eau	35	23,9	0,84	13,5	0,09
6	distillée	43	34,2	1,47	13,8	
7	—	33	35,8	1,18	11,5	0,28
8	—	40	31,4	1,26*	8,2	
9	—	38	28,2	0,97	8,7	0,24
10	—	27	32,4	0,87	5,6	

Il est à remarquer que le cholestérol biliaire diminue considérablement après ingestion d'eau de Contréxéville

Pavillon. Cela rapproche l'eau de Contréxéville de celle de Vittel Hépar, et Bessot en conclut que, tout au moins chez le chien fistulisé, on peut admettre que les eaux sulfatées calciques ont la propriété de faire diminuer le taux du cholestérol biliaire.

B) *Action des eaux sulfatées chlorurées sur la sécrétion biliaire.*

Parmi ces eaux, Mihaud, en 1937, a étudié spécialement l'eau de Brides Hybord. Son étude a porté sur des chiens porteurs de fistules permanentes totales ; ce procédé permet de recueillir la totalité de la bile sécrétée, d'en mesurer le volume et de doser les pigments, les sels biliaires et le cholestérol. L'eau minérale est donnée en ingestion à la sonde œsophagienne pendant une période de cinq à douze jours. Les premières expériences faites avec des doses relativement faibles d'eau (100 cm3), n'ont pas permis de conclure à une action nette de l'eau de Brides, mais l'auteur, ayant repris ses expériences avec des doses trois fois plus fortes, a obtenu des résultats positifs sur trois chiens. Les deux premiers ont été traités au griffon et le troisième avec une eau transportée, récemment prélevée. L'eau sulfatée chlorurée calcique de Brides, administrée au chien à la dose d'au moins 20 cm3 par kilog de poids d'animal, active nettement la sécrétion biliaire. Il a été constaté que des doses inférieures à 10 cm3 par kilog de poids sont inefficaces ou sans effet notable. L'eau de Brides produit, non seulement l'augmentation du volume de bile quotidiennement éliminée, mais aussi l'accroissement toujours important, quelquefois considérable, du taux du résidu sec, des sels biliaires et du cholestérol. L'action de cette eau paraît plus marquée lorsqu'elle est prise au griffon que si on la fait ingérer loin de la source. Dans le premier cas, on enregistre une élévation du volume de la bile de plus de 40 pour 100, alors que, dans le second cas, elle

ne dépasse pas 34 pour 100. De même, en ce qui concerne les sels biliaires, le résidu fixe et le cholestérol, l'augmentation est plus forte avec l'eau absorbée au griffon qu'avec celle transportée.

De ces expériences, l'auteur conclut que l'eau de Brides est nettement cholérétique.

Ces données, concernant les eaux de Brides, ne sont pas confirmées par l'étude qu'en a fait Bessot dans sa thèse. En effet, celui-ci n'a pu déceler aucune action nette de l'eau Hybord sur la sécrétion hépatique et il rapporte à d'autres mécanismes les résultats obtenus et contrôlés par la clinique. Ses expériences ont porté sur un chien traité au griffon et sur un autre au laboratoire avec de l'eau transportée récemment recueillie. En ce qui concerne l'eau au griffon, les résultats sont contenus dans le tableau suivant :

Eau ingérée	Résidu sec	Pigments	Acides biliaires	Cholestérol
Eau distillée . .	34,7	7,2	9,3	0,23
Eau de Brides.	33,4	7,3	7,5	0,25

Les données relatives aux expériences faites au laboratoire avec des eaux minérales transportées ont été fixées dans le tableau ci-dessous :

Date	Eau ingérée	Volume	Résidu sec en g.		Pigments	Cholestérol
8-8	100 cm3 d'eau	22	26,4	0,58	7,3	0,10
9	distillée	25	27,6	0,72	7,0	
10	—	26	28,5	0,71	7,2	0,09
11	—	36	27,8	1,00	5,8	
12	100 cm3 d'eau	31	26,2	0,81	6,0	0,11
13	de Brides	33	33,5	1,10	6,8	
14	—	35	28,4	0,99	6,4	traces
15	—	47	30,6	1,44	5,6	
16	—	48	31,0	1,49	5,7	traces
17	—	40	31,3	1,25	6,6	

Date	Eau ingérée	Volume	Résidu sec en g.		Pigments	Cholestérol
19	distillée	43	32,7	1,40	—	traces
20	—	47	35,3	1,66	12,0	traces
21	—	48	29,3	1,40	8,5	
22	—	45	30,0	1,35	7,1	0,10
23	—	58	33,2	1,92	7,8	
24	100 cm3 d'eau	—	—	—	—	
25	de Brides	31	33,5	1,04	7,0	0,15
26	—	22	42,2	0,93	8,2	
27	—	28	37,0	1,04	6,1	0,23
28	—	26	43,2	1,12	8,5	
29	—	—	—	—	—	
30	—	25	46,6	1,16	9,9	0,27

De ces expériences on peut seulement retenir, selon leur auteur, une tendance à la diminution du volume de bile sécrétée, entraînant une diminution parallèle du résidu sec total ; mais cette modification (environ 10 pour 100) est insuffisante pour en déduire une activité marquée de l'eau de Brides. La diminution des pigments n'est pas à retenir, et Bessot en conclut que l'on ne doit pas trop tenir compte de l'action de Brides sur la sécrétion biliaire.

C) *Action des eaux bicarbonatées sodiques sur la sécrétion biliaire.*

Binet et Nepveux, en 1931, ont étudié par le tubage duodénal l'action de l'eau de Vichy Chomel, prise au griffon, et ceci pendant six jours. La dose d'eau utilisée était de 200 g. par jour à raison de 40 g. à jeun et 80 g. à la fin de la matinée et de la soirée. Nous ne nous arrêterons pas à l'examen clinique de la malade sur laquelle ces tubages ont été faits. Au début de la cure on fait un tubage qui donne les résultats suivants ;

Bile A duodéno-cholédocienne : pH 7,2. Cholestérol supérieur à 10 mg. p. 1.000 (normal 0,60 à 0,90). Sels biliaires, 0,862 p. 1.000 (normale 1 à 2,5 p. 1.000). Bilirubine, 0,017 p. 1.000 (normale 0,02 à 0,06 p. 1.000). Quelques leucocytes.

On instille 30 g. de solution de sulfate de magnésie à 30 p. 100 pour avoir la bile B, mais elle est à peine plus abondante et plus colorée.

Bile B : pH 7,2. Cholestérol 0,10 p. 1.000 (normale 1 à 3 p. 1.000) ; sels biliaires, 1,538 (normale 15 à 25 p. 1.000) ; bilirubine, 0,044 (normale 0,70 à 1,50 p. 1.000)) ; leucocytes d'origine biliaire, rares cristaux de cholestérine. Culture de staphylocoques.

Bile C : pH 7,4 ; cholestérol moins de 0,10 p. 1.000 (normale 0,90 à 1,70) ; sels biliaires, 1,368 p. 1.000 (normale de 8 à 15 p. 1.000) ; bilirubine, 0,033 p. 1.000 (normale de 0,40 à 0,60) ; très rares cristaux de cholestérine et culture de staphylocoques.

Donc au total, on a cholécystite infectée, avec teneur diminuée de la cholestérine, des sels et des pigments. La cure est pratiquée pendant six jours aux doses indiquées au début, et on fait alors un nouveau tubage qui donne les résultats suivants :

Bile A : pH 7,2 ; cholestérol, 0,70 p. 1.000 ; sels biliaires, 1,418 p. 1.000 ; bilirubine, 0,077 p. 1.000 ; quelques leucocytes.

Bile B : pH 7,4 ; cholestérol, 1,18 p. 1.000 ; sels biliaires, 3,570 p. 1.000 ; bilirubine, 0,198 p. 1.000 ; leucocytes isolés ; cristaux de cholestérine abondants ; rares colonies de staphylocoques.

Bile C : pH 7,4 ; cholestérol, 1,10 p. 1.000 ; sels biliaires, 3,548 p. 1.000 ; bilirubine, 0,165 p. 1.000 ; pas de leucocytes anormaux ; petits cristaux de cholestérine.

On a donc eu comme résultat, par la cure, le retour des sels biliaires et du cholestérol à une concentration voisine de la normale et ceci de façon très rapide. D'après ces résultats, l'on peut donc affirmer l'action cholérétique et stérilisante de l'eau de Vichy.

Rathery et Violle, en 1933, ont eu l'occasion d'étudier ces mêmes eaux de Vichy sur deux malades cholécystotomisés et ont constaté leur action plutôt cholérétique que cholagogue. Au cours de ces expériences, l'eau de Vichy a été donnée au moment où le sphincter d'Oddi est fermé (soit pendant la nuit) et le flux biliaire, venant par la fistule, a passé de 6 cm3 pendant l'heure précédant l'expérience, à 18, 14, 19 et 11 cm3 dans les quatre heures qui suivirent. Ceci laisserait supposer une action sur la cellule hépatique, d'une part, et, d'autre part, l'inefficacité sur le pouvoir cholagogue, et c'est à ces conclusions que se sont arrêtés les auteurs.

Piery et Milhaud, en 1937, ont expérimenté, sur le chien porteur de la fistule vésiculaire permanente totale, en se servant des eaux de Vichy (Chomel, Célestins, Grande Grille). Les eaux minérales employées étaient fraîchement prélevées, mais transportées et administrées à jeun, à des doses 125 à 200 cm3 par jour. Les prises étaient faites à heure fixe et les chiens, pendant tout le cours des expériences, étaient laissés à un régime alimentaire constant. Dans la bile, on notait les taux de cholestérol, de pigments et de sels.

Les auteurs ont conclu de leurs recherches que les eaux des trois sources employées ont des effets variables. Cependant ils ont constaté une augmentation générale du taux du cholestérol et des pigments, alors que celui des sels diminue. La teneur journalière en cholestérol et en pigments, c'est-à-dire la teneur rapportée au volume quotidien de la bile, est augmentée légèrement, en ce qui concerne la première, et souvent, en ce qui concerne la seconde. Au cours de ces expériences, la production de

sels a été diminuée dans trois cas (deux fois avec Vichy Célestins et une fois avec Chomel) et augmentée dans deux autres cas (Chomel et Grande Grille) ; quant au résidu sec ,il est tantôt augmenté, tantôt diminué par les différentes eaux. Les eaux de Vichy amènent une élévation constante, mais légère, du cholestérol et des pigments, une diminution de la sécrétion des sels et des modifications variables du volume et du résidu sec.

Les mêmes auteurs, en 1937, ont été intéressés par une autre eau bicarbonatée sodique forte, celle de Vals, source Constantine. Ils ont expérimenté sur le chien porteur d'une fistule vésiculaire permanente totale et ils ont obtenu les résultats suivants : chez l'un des chiens on a noté une baisse du volume de 5 p. 100, du résidu fixe de 7,1 p. 100, des sels de 8,1 p. 100 et du cholestérol de 5,6 p. 100. Chez un autre chien, on a enregistré les chiffres de : 2,4 p. 100 pour la baisse de volume, 6,03 p. 100 pour celle des sels biliaires, 15 p. 100 pour le cholestérol et 28,9 p. 100 pour le résidu fixe. Donc, Vals Constantine exerce une action dépressive sur la sécrétion biliaire.

D) *Action des eaux bicarbonatées calciques sur la sécrétion biliaire.*

Les expériences, faites par Piery et Milhaud, ont porté sur le chien ayant une fistule vésiculaire permanente totale, et les eaux minérales employées étaient celles de Pougues, transportées, que l'on administrait à heures fixes, à la sonde et à dose de 125 à 200 cm3 par jour, les chiens étant maintenus à un régime alimentaire constant.

On a remarqué que les eaux de Pougues, source Saint-Léger, amenaient une élévation du volume de la bile sécrétée, quoique ce résultat ne soit pas constant. Le pourcentage du cholestérol a été augmenté dans toutes les expériences faites et celui des sels biliaires aussi,

quoique moins constamment. Le pourcentage des pigments a été presque toujours abaissé. De tout ceci on peut conclure que les eaux de Pougues Saint-Léger déterminent le plus souvent une augmentation de la « cholestérinocholie », une élévation plus légère des sels biliaires et du résidu sec et enfin une diminution des pigments.

E) *Action des eaux minérales chlorurées magnésiennes sur la sécrétion biliaire et celle pancréatique.*

Carnot et Gaelingher, en 1923, ont constaté l'analogie d'action entre une solution de chlorure de Mg et l'eau minérale de Châtel-Guyon (chlorurée magnésienne), avec toutefois la différence qu'avec l'eau minérale les effets sont plus marqués.

Leurs expériences ont porté sur des chiens porteurs de fistule duodénale continente, et l'eau a été introduite par des voies différentes selon les expériences.

Par la voie rectale, l'eau (introduite en lavement) amène une augmentation de la sécrétion biliaire au bout de trente minutes.

Par la voie sous-cutanée, cette augmentation vient en quatre à six minutes, et, par la voie duodénale, l'écoulement de la bile vient après six à sept minutes. Le pouvoir lipasique du liquide bilio-pancréatique est manifestement augmenté, tandis que son pouvoir tryptique est peu influencé. Ces auteurs ont également étudié ces eaux sur l'homme par le tubage duodénal. Après avoir prélevé du liquide duodénal pendant trente minutes, par le tubage, on donne un lavement de 150 cm3 d'eau minérale de Chatel-Guyon et on continue à prélever le liquide duodénal pendant l'heure qui suit. Sous cette influence on a une augmentation du liquide, ainsi qu'une élévation de la teneur des pigments et des sels, cependant que le pouvoir lipasique croît et que le pouvoir tryptique reste constant.

En 1939, Piery et Milhaud ont constaté des résultats analogues avec les eaux de Châtel-Guyon et, envisageant la comparaison des résultats avec ceux obtenus avec de l'eau distillée, ils ont signalé des augmentations de l'ordre de : 19,04 p. 100 à 22,9 p. 100 pour le volume de bile obtenu ; 34,8 à 177 p. 100 pour les sels biliaires ; 37,8 à 73,3 p. 100 pour le cholestérol et 13,7 à 56,5 p. 100 en ce qui concerne le résidu fixe. Donc l'eau de Chatel-Guyon est bien nettement cholérétique, en ce qui concerne le chien, toutefois, et, selon Piery et Milhaud, elle est même une des eaux les plus fortement cholérétiques dans les mêmes conditions.

F) *Action d'une eau sulfatée bicarbonatée chlorurée sur la sécrétion biliaire.*

Nous envisagerons l'eau de Saint-Aré, étudiée par Piery et Milhaud, en 1937, chez le chien porteur d'une fistule vésiculaire permanente totale. En appliquant la méthode indiquée précédemment, ces auteurs ont constaté, avec cette eau minérale, les résultats suivants (par comparaison avec les résultats fournis dans des conditions analogues avec l'eau distillée) :

Abaissement du volume des vingt-quatre heures de 8,7 p. 100, diminution des sels de 9,8 p. 100 et enfin du cholestérol de 4,5 p. 100. La diminution du résidu fixe est insignifiante, puisque de l'ordre de 1 p. 100. Cette eau exerce donc une action dépressive sur la sécrétion biliaire, action particulièrement nette en ce qui concerne les sels biliaires.

G) *Action d'une eau bicarbonatée chlorurée arsenicale sur la sécrétion biliaire.*

Dans cette catégorie, Piery et Milhaud (1939) ont remarqué l'eau de la Bourboule et ont constaté une action analogue à celle de l'eau de Vittel Hépar, c'est-à-dire :

augmentation du volume de la bile et des sels biliaires, mais une diminution du résidu sec et du cholestérol (celle-ci particulièrement marquée). Ainsi on peut admettre une action favorable de l'eau de la Bourboule Choussy sur la cholérèse. Cette action avait été remarquée fortuitement chez un malade de PIERRET R., porteur d'une véritable fistule biliaire à la suite d'un anus artificiel et chez lequel on avait constaté une augmentation très considérable de la quantité de bile sécrétée, à la suite d'ingestions d'eau de la Bourboule Choussy faites de sa propre initiative.

Conclusions. — L'action des eaux minérales sur les sécrétions du tube digestif constitue donc un chapitre particulièrement étudié de l'hydrologie expérimentale. Dès à présent, les recherches très nombreuses entreprises, soit sur des eaux minérales transportées, soit sur des eaux prélevées au griffon, d'une part, au laboratoire, sur l'animal, d'autre part, de façon plus intéressante encore sur l'homme même dans des conditions de précision leur conférant toute la rigueur nécessaire, permettraient de dresser un parallèle entre ces résultats expérimentaux et les constatations faites en clinique au cours des cures.

BIBLIOGRAPHIE

AMOUROUX (R.). — Action cholérétique et cholagogue des eaux minérales. — *Revue Géné. Méd. et Chirur. Afrique du Nord*, 1934, N° 255, P. 1.252.

ARTHUS (G.). — Action des eaux minérales de Cauterets sur les sécrétions gastriques. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1896, N°4, P. 59.

ARSAC et CHAIX (H.). — Evacuation et sécrétion gastrique après ingestion d'eau distillée et d'eau minérale. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 79, N° 7, P. 434.

BALTACEANO (G.). — Action de l'eau de Vittel Grande Source sur la sécrétion gastrique. Etude expérimentale. — *Bulnitul Institutulin Balneologie*, Bucarest 1934, P. 8.

BESSET (A.). — L'hyperchlorhydrie est-elle justiciable de Châtel-Guyon ? — *Châtel-Guyon Thermal*, 8, N° 1, mars 1937, P. 11

BESSOT (C.). — Etude expérimentale de l'action cholagogue des eaux sulfatées calciques (Contréxéville) et sulfatées chlorurées (Brides). — *Lyon Thèse de Pharmacie*, 1936.

BINET (M.-E.) et NEPVEUX (P.). — De l'action hépato-biliaire des eaux de Vichy prises au griffon appréciée par tubage duodénal. — *Bull. Académie Méd.*, 1931, 105, P. 93.

CALLAMAND (Mlle O.). — Action expérimentale des eaux faiblement sulfurées sur la sécrétion gastrique. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1939, 80, P. 307.

CARNOT (P.) et GAELINGHER (H.). — Action du chlorure de magnésium et des eaux chlorurées magnésiennes sur la sécrétion des glandes annexes de l'intestin. — *C. R. de Biologie*, 1923, P. 1.129.

CASCAO DE ANCIAES et DA FONSECA. — Excitation de la sécrétion et le motilité gastrique par l'eau minérale de la source D. Fernando à Pedras Salgada. — *C. R. Soc. de Biologie*, 1929, 102, P. 539.

CHIRAY, BESANÇON (J.), DEHRAZ (Ch.). — Ulcères gastriques expérimentaux produits par le cinchophène. Action de l'eau de Vichy Grande Grille. — *Bull. Acad. Méd.*, 1940.

CUVELIER (R.), CHAIX (H.). — Recherches concernant l'action des eaux minérales sur la fonction biliaire étudiée par le tubage duodénal. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1936, 77, P. 365.

DLUGOEZ (H.). — Effect of Morzym water on hepatic and pancreatic excretion. — *Polski archivum medycyny Wewennerzncy*, 2 fredey Warsawa 1930, 10, P. 26.

EUSTATZIU (G.). — Action des eaux alcalino-terreuses (Pola-Negri, Vaelcale, Nlle fontaine et source St-Joseph, Somesini et Pougues St.Léger) sur le pH biliaire et la réserve alcaline biliaire. — *Bull. Inst. Balnéologie*, faculté de Bucarest, 1937, 9.

HUTET (G.). — Action cholagogue de l'eau de Châtel-Guyon et son étude par le tubage duodénal. — *Châtel-Guyon Thermal*, 1933, 4, P. 29.

KNOSSOW et ROSENBUCH. — Sur l'action cholérétique des eaux minérales de Truskawiec. — *C. R. Soc. de Biologie*, 108, 1931, N° 22, P. 708.

KRAJEWSKY (F.). — Action des eaux minérales de la source Zuber à Krynica sur les sécrétions salivaire, gastrique et pancréatique. Action de l'eau, de la bile et du suc gastrique. — *Bull. Acad. Polonaise*, 7, P. 665.

LEUTHREAUX (E.-M.) (Mlle). — Contribution à l'étude de l'eau de Vichy sur le chimisme gastrique. — *Thèse Médecine*, Montpellier, N° 17, 1936.

MATHIEU (P.). — Action des cures hydrominérales sur les fonctions du foie. — *Stations Thermales Françaises*, 1933, N° 5, P. 55.

MICHAILESCU (C.) et ALEXIN (L.). — Action des eaux minérales d'Olanestien (Roumanie) sur la sécrétion gastrique de l'homme. — *Revue de Hydro. Méd. si Climat.*, 1926, 5, P. 6.

MILHAUD (M.). — Action des eaux sulfatées chlorurées sur la sécrétion biliaire. Etude expérimentale de l'eau de Brides Hybord. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1937, N° 2, P. 74.

MOUSSEAUX (M.). — Sur un cas de fistule biliaire après cholécystotomie ; persistance de l'exclusion de la vésicule. Contribution à l'étude de l'eau de Vittel. — *Ann. Méd. de Vittel*, 1935, N° 6.

PIERY (M.) et ANSELME (B.). — Action des eaux sulfatées chlorurées sur les fonctions du foie normales et pathologiques. — *C. R. Acad. Méd.*, 1937.

PIERY (M.) et MILHAUD (M.). — Etude expérimentale comparée de l'action des eaux bicarbonatées sodiques et bicarbonatées calciques sur la sécrétion biliaire. — *Presse Thermale et Climatique*, 78, 1937, P. 65.

PIERY (M.), SEMON et MILHAUD (M.). — Action des eaux sulfatées calciques et magnésiennes sur la sécrétion biliaire. — *Les Vosges Thermales et Climatiques*, 1934.

PIERY (M.), MILHAUD (M.), SEMON et JOUVE. — Etude expérimentale de l'action cholagogue des eaux de Châtel-Guyon. — *Congrès de la Colibacillose*, Châtel-Guyon, 1934.

PUECH (A.), BAUMEL, CAYLA et BALME (M.). — Action des eaux de Vichy sur la chlorhydrie gastrique. — *Presse Thermale et Climatique*, 1938, N° 3.357, P. 8.

PIERY (M.), MILHAUD (M.), BACHMANN (M.) et GERBAY (A.). — Action comparée de quelques eaux minérales transportées sur la sécrétion biliaire chez le chien. Nouvelles recherches expérimentales. — *Presse Médicale*, 1er mars 1939, P. 329.

RANGLARET. — Chimisme stomacal au Mont-Dore. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1897, P. 194, 241, 289 et 401.

RATHERY (F.), VIOLLE (P.-L.) et WOLLF (R.). — Etude de l'action d'une eau sulfatée calcique et d'une eau bicarbonatée sodique sur l'écoulement biliaire par fistule vésiculaire chez deux cholécystotomisés. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 74, 1933, P. 287.

ROCHE (Mlle O.). — Cures sulfatées calciques et sécrétion biliaire. — *Thèse Médecine*, Paris 1937.

SALITOWNA (E.). — Influence de l'eau cholurée de Druskienski sur la sécrétion de l'estomac. — *Medycyna*, 1933, N° 22, P. 762.

SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), FRANCK (C.), GRANDPIERRE (R.) et VIDACOVITCH (M.). — Effet des cures sulfatées calciques sur la fonction biliaire. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato*, 1937, N° 1, P. 18.

SCHMIDT (H.). — Etude expérimentale de l'action cholagogue des eaux sulfatées sodiques. — *Congrès International de la lithiase biliaire*, Vichy 1932.

CHAPITRE IV

ACTION DES EAUX MINÉRALES SUR LES PROCESSUS BACTÉRIENS

Généralités

Les effets bien connus de certaines cures hydrominérales sur les affections suppuratives des voies respiratoires, les plaies de guerre, les fistules osseuses, les affections intestinales et gynécologiques ont conduit à rechercher depuis longtemps si les eaux minérales et leurs vapeurs (notamment en ce qui concerne les eaux sulfureuses) possédaient par elles-mêmes un pouvoir bactéricide. Sans remonter à 1884, ou NIEPCE, à Allevard, étudiait la diminution de virulence de crachats tuberculeux après un certain séjour dans la salle d'inhalations, nous citerons rapidement, plus près de nous, les recherches de PINAT et IZARD (1925) et VALAT (1935), à Barèges ; POIGNANT (1922), à Challes ; SAPPEY (1931), à Uriage ; VALETTE et PIERRET (1930), à la Bourboule ; WOODMANSEY et LISSIMORE, à Harrogate (1924) ; AMSLER, à Schinznach ; HARPUDER, à Wiesbaden, etc., nous prendrons

pour type les expériences de Duhot et Rachez (1935), exécutées, comme le soulignent les auteurs eux-mêmes, dans des conditons de technique rigoureuse.

1° Reprenant des conclusions antérieures de Douris et Beck, Duhot et Cuvelier ont d'abord vérifié que l'hydrogène sulfuré par lui-même exerçait une action antiseptique très peu marquée.

2° Abordant l'étude des propriétés bactéricides éventuelles des eaux minérales elles-mêmes, ils ont montré que vis à vis du colibacille et du staphylocoque, les eaux d'Uriage, Challes, Cauterets ne témoignaient pas d'action antiseptique directe.

3° Au griffon, Duhot et Cuvelier admettent *a priori* une action défavorable de certaines eaux minérales sur une culture microbienne, par suite de leur alcalinité ionique élevée (Barèges, 9,5 à 9,9 ; Cauterets, 9,4 ; Luchon, 9,3). Les limites alcalines du pH étant pour le colibacille de 9,4 et pour la plupart des microbes pathogènes aux environs de 8,5, encore est-il que cette action du pH ne peut guère intervenir dans ces milieux fortement tamponnés que constituent les protéines tissulaires, le mucus et le pus.

Ces expériences négatives n'infirment en rien, cela va sans dire, l'efficacité hautement reconnue de telle ou telle cure hydrominérale sur les suppurations des voies aériennes et qui relève, d'une part, d'une action locale sur les cellules et les épithéliums et, d'autre part, d'une action générale sur l'individu tout entier.

4° Enfin, nous signalons les expériences de Valat (1937) qui admet que, si les eaux de Barèges ont un pouvoir bactéricide faible *in-vitro*, elles ont, par contre, une action très nette sur la virulence du germe (culture de staphylocoque restée en contact vingt-quatre heures avec l'eau minérale et injectée dans le tibia d'un cobaye).

1) *Action des eaux de Vichy sur le microbisme biliaire.* — Dans le cas plus précis des affections hépato-intestinales, nous examinerons une étude des eaux de Vichy, prises au griffon, sur le microbisme biliaire, faite par Binet et Nepveux, en 1931. Ces auteurs ayant constaté que, chez des sujets atteints d'infection de l'arbre biliaire, la cure de Vichy amenait une régression des réactions leucocytaires, ont étudié *in-vitro* l'action de quelques-unes de ces eaux dans le but de déterminer le mécanisme de ces phénomènes.

Les germes utilisés étaient isolés par culture sur gélose à partir d'ensemencements de bile dès la sortie de l'organisme. On a identifié ainsi le colibacille, le streptocoque, l'entérocoque et le staphylocoque. Le milieu de culture utilisé était l'eau peptonée à 2 p. 100 et dans chaque tube on répartissait exactement 5 cm3 de ce milieu nutritif, puis on stérilisait à 120° pendant vingt minutes. Les tubes d'eau peptonée étaient ensuite ensemencés en double exemplaire avec les souches microbiennes dont il a déjà été parlé et subissaient un séjour à l'étuve de vingt-quatre heures à la température de 37°. Au bout de ce temps, on ajoutait, dans une série de tubes de même culture, des doses de 2,5 cm3, 5 cm3 et 7,5 cm3 d'eau physiologique stérile à 9 p. 1.000. Dans une autre série de tubes, de mêmes cultures, on ajoutait 2,5, 5 et 7 cm3 d'eau à étudier, prélevée au griffon. On déterminait le trouble microbien par densité optique, en se servant de l'appareil photométrique de Vernes.

Les auteurs ont obtenu les résultats suivants :

Avec l'eau de la source Chomel, on a constaté une action favorisante vis à vis de la multiplication du colibacille à la dose de 2,5 cm3 pour 5 cm3 du milieu ensemencé, alors que, à dose plus élevée, l'influence est plutôt inhibitrice. Cette même eau n'a pas d'influence marquée sur le staphylocoque, ni sur l'association colibacille et staphylocoque. Vis à vis de l'entérocoque et du strepto-

coque, l'eau minérale s'est montrée indifférente. L'eau de la source Hôpital n'a aucune action sur les cultures de colibacilles, de staphylocoques ou sur l'association colibacille et staphylocoque.

Avec l'eau Grande Grille, après le délai de vingt-quatre heures, le développement du colibacille n'est pas influencé, quelle que soit la dose d'eau minérale utilisée. Après quarante-huit heures, à la dose de 2,5 cm3 pour 5 de milieu ensemencé, on note une action plutôt favorisante. A doses plus élevée, l'influence est nulle ou même inhibitrice. Vis à vis du staphylocoque, on note un effet favorisant de l'eau Grande Grille à la dose de 2,5 cm3 au bout de 24 heures d'étuve, et surtout après quarante-huit heures à la dose de 5 cm3. A doses plus élevées, cette eau devient inhibitrice. Sur l'association colibacille et staphylocoque les résultats ne sont pas concluants. En présence de l'action réduite des eaux minérales sur les processus microbiens *in-vitro*, les auteurs se sont demandé si le véritable drainage des voies biliaires, du à l'action cholagogue des eaux de Vichy, ne peut à lui seul expliquer la diminution de l'infection et de la leucocytose.

Il faut toutefois tenir compte de la possibilité de renforcement du pouvoir antiseptique de la bile qui serait du à la tendance alcalinisante des eaux de Vichy. Ce renforcement du pouvoir antiseptique de la bile a été mis en évidence par des expériences faites sur des lapins par Binet et Lœper. Ces auteurs ont infecté, par voie sanguine ou par voie vésiculaire, des animaux et ont constaté que ceux qui étaient soumis à une médication alcalinisante résistaient mieux à l'infection que ceux qui ne l'étaient pas.

De même, d'après Chabrol, les eaux minérales agiraient d'abord indirectement par l'intermédiaire de la bile dont elles activent la sécrétion par leur pouvoir cholagogue. La bile est un agent antiputride et, de plus,

grâce à son pouvoir anti-coagulant sur le mucus, elle empêche la formation de muco-membranes. Mais les sels de Mg comme ceux de soude contribuent encore largement à l'antisepsie intestinale. On en aurait la preuve par l'examen de la selle verte, dite de Chatel-Guyon, qui, par sa richesse en biliverdine, tend à démontrer la raréfaction des ferments réducteurs transformant dans l'intestin normal le pigment biliaire en stercobiline. CHABROL explique par l'action locale des sels de Mg sur l'intestin, la cytophylaxie, qui a conduit à traiter les ulcérations recto-sigmoïdiennes par le goutte à goutte rectal d'eau de Châtel-Guyon.

2) *Modifications coprologiques par la cure de Châtel-Guyon.* — BAUMANN et DESMARET, en 1928, on étudié les modifications coprologiques consécutives à la cure de Châtel-Guyon en se basant sur l'indice d'oxydabilité qui est, à leur avis, un des meilleurs tests des putréfactions cæcales. Cet indice est mesuré, d'après la méthode de GOIFFON, et donne un chiffre qui représente la quantité d'oxygène absorbée par les substances réductrices des selles, la normale fournissant un indice de 5 à 6 mg. d'oxygène.

L'acidité organique totale est mesurée par la méthode de GOIFFON et NEPVEUX, et, d'après ces auteurs, les selles normales ont un taux fixe de 14 à 16 cm3. Il est très exagéré dans les selles de fermentation, mais il est élevé aussi dans les selles d'évacuation rapide (syndrôme cæcal), dans les selles d'évacuation accélérée mêmes alcalines, dans les cas de stase droite avec selles moulées. L'acidité diminue dans les selles précoces, avec putréfaction précoce qui entrave la fermentation des hydrates de carbone, dans les selles diahrréiques et dans les selles du grêle.

L'ammoniaque peut être considéré comme le produit ultime des putréfactions albuminoïdes et son augmen-

tation suppose une stase prolongée dans le cæcum. Le taux moyen est de 4 cm3 de solution normale d'ammoniaque pour 10 g. de matières. Chez les malades typhlocolitiques en période subaiguë (état infectieux avec alternatives de diarrhée et de constipation), on a un indice d'oxydabilité parfois élevé, de même que l'acidité organique, cependant que le taux d'ammoniaque est normal. La cure de Châtel-Guyon abaisse les deux premiers à la normale et respecte le taux de l'ammoniaque.

Dans les typhlocolites à la période d'état, avec tendance à la constipation, entrecoupée de débacles, on note un indice d'oxydabilité élevé, une acidité organique peu supérieure à la normale et un taux faible de l'ammoniaque. La cure de Châtel-Guyon diminue l'indice d'oxydabilité, ne modifie pas, ou peu, l'acidité organique et élève le taux de l'ammoniaque.

Dans le cas de typhlocolite avec constipation, qui garde des atteintes répétées un état d'atonie du colon droit favorable à la rétention stercorale et aux putréfactions secondaires, l'indice d'oxydabilité est élevé, l'acidité organique variable et le taux de l'ammoniaque élevé. Après la cure, l'indice d'oxydabilité a diminué, en général, l'acidité organique augmente ou reste stationnaire, cependant que le taux de l'ammoniaque diminue dans la proportion de 50 p. 100.

On est donc en présence d'une sorte d'équilibration des réactions humorales déviées par une cause pathologique et on peut affirmer que les eaux de Châtel-Guyon exercent une action antiputride, caractérisée coprologiquement par l'abaissement de l'indice d'oxydabilité qui est constant.

Conclusions. — De l'ensemble de ces expériences, il semble que l'on puisse dégager les deux sortes de faits suivants :

1° Les eaux minérales n'ont par elles-mêmes aucune action bactéricide directe.

2° L'expérimentation au laboratoire ou les déterminations biochimiques effectuées sur l'homme confirment l'action antiputride ou antifermentaire signalée par les cliniciens au cours des cures.

Ces deux affirmations ne sont nullement contradictoires, mais soulignent simplement que l'efficacité reconnue de telle ou telle méthode thermale, sur telle ou telle fermentation ou même parfois suppuration, relève, d'une part, d'une action locale sur les cellules et les épithéliums, et, d'autre part, d'une action générale sur l'individu tout entier beaucoup plus que d'une action supposée sur l'agent microbien.

BIBLIOGRAPHIE

BAUMANN (J.), MARTIN (P.) et DESMARET (R.). — Sur le pouvoir antiseptique des eaux minérales de Châtel-Guyon. Modifications coprologiques. — *Presse Thermale et Climatique*, 1928, N° 3.124, P. 249.

BERNARD (F.). — Traitement des affections intestinales à Plombières. — *Gazette médicale de France*, 1930, N° 2, P. 55.

CHABROL (E.). — Traitement hydrominéral des colites.

CHABROL (E.), CHARONNAT (R.) et COTTET (J.). — Recherches sur le mode d'action des eaux minérales dans la cure des affections intestinales. — *Presse Médicale*, Paris, 44, N° 5, juin 1936, P. 1.028.

BINET (E.) et NEPVEUX (F.). — Etude de l'action des eaux de Vichy prises au griffon sur le microbisme biliaire. — *Presse Thermale et Climatique*, 1931, N° 3.203, P. 516.

DODEL (P.) et DASTUGUE (G.). — Eaux minérales et perméabilité cellulaire. — *Sous presse.*

DUHOT (E.) et RACHEZ (J.). — Les effets des cures hydrominérales sont-ils liés à une action bactéricide directe ? — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 1934, 35, N° 9, P. 435.

OURY et STIEFFEL (R.). — Le traitement hydrominéral des affections intestinales. — *Gazette Médicale du Sud-Est*, 1930, N° 11, P. 275.

STIEFFEL (R.). — L'action sédative générale de Plombières. Sa spécialisation dans le traitement des maladies intestinales. — *Gazette Médicale de France*, 1931, N° 8, P. 47.

STIEFFEL (R.). — Le traitement des recto-colites hémorragiques et purulentes par la cure de Plombières. — *Ann. Soc. Hydro. et Climato.*, 76, N° 8, 1935, P. 354.

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

De l'ensemble des résultats (forcément incomplets par suite des circonstances) que nous avons rassemblés, on peut dégager les conclusions suivantes relatives au mécanisme d'action des eaux minérales sur les processus digestifs.

1° Les eaux minérales favorisent les actions diastasiques, c'est là leur pouvoir « zymosthénique », qui peut être facilement chiffré, variable d'une diastase à l'autre, d'une eau minérale à l'autre, et dont dans certains cas (amylase pancréatique) il a été possible d'élucider le mécanisme précis.

2° Les eaux minérales sont capables d'entretenir en survie un grand nombre d'organes isolés *in-vitro*. Vis à vis de ceux qui, autonomes, jouissent d'un rythme qui leur est propre, les eaux minérales se comportent comme de véritables agents pharmacodynamiques, produisant toujours les mêmes effets dans les mêmes conditions, et se montrant capables d'antagonisme ou de synergie en présence des agents classiques habituels : sympatho ou parasympathomimétiques, sympatho ou parasympatholytiques.

3° Si les modalités exactes qui règlent l'absorption des eaux minérales ingérées ne sont pas encore fixées de façon parfaite, par contre les recherches entreprises, tant sur l'animal, au laboratoire, que sur l'homme, au griffon, dans des conditions de précision rigoureuse, montrent l'action marquée de ces mêmes eaux sur la motricité du tube digestif examinée au niveau de l'estomac, de l'intestin et de la vésicule.

4° En ce qui concerne l'intensité des processus

sécrétoires (notamment sécrétion gastrique et sécrétion biliaire), il est possible dès maintenant de faire la part des eaux minérales qui excitent et de celles qui freinent en s'appuyant sur les résultats obtenus aussi bien sur l'homme que sur l'animal.

5° Enfin, si les eaux minérales n'exercent pas d'action bactéricide directe, l'expérimentation confirme cependant l'action antiputride, antifermentaire ou même antiseptique, révélée par la clinique, pour certaines d'entre elles, et conduit à envisager une influence seconde par les modifications apportées aux cellules, aux épithéliums et aux humeurs.

En définitive, dans le cadre limité de ce travail consacré à une mise au point de l'action exercée par les eaux minérales sur les fonctions de digestion, nous voyons se dégager peu à peu une série de faits expérimentaux dont l'ensemble est encore très incomplet, mais qui, telle qu'elle est, est capable de fournir dès à présent un appui précis aux pratiques de la clinique thermale.

Lu la Thèse
et approuvé les conclusions :
J. CASTAIGNE.

Clermont-Ferrand, le 20 octobre 1941.
Vu :
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg,
André FORSTER.

Clermont-Ferrand, le 20 octobre 1941.
Vu et permis d'imprimer :
Pour le Recteur de l'Académie de Strasbourg,
A. DANJON,
Vice-Président du Conseil de l'Université.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 13

I^re^ PARTIE

RECHERCHES IN-VITRO

CHAPITRE I. — Eaux minérales et ferments 17

CHAPITRE II. — Eaux minérales et Myo-neurone.... 37
I. Action sur intestin isolé 37
II. Action sur la vésicule isolée ... 52

II^e^ PARTIE

RECHERCHES IN-VIVO

CHAPITRE I. — L'absorption des eaux minérales ingérées 61

CHAPITRE II. — Action sur la motricité gastrique, intestinale et biliaire 73
I. Action sur la motricité gastrique 73
II. Action sur la motricité intestinale 74
III. Action sur la motricité de la vésicule 80

CHAPITRE III. — Action des eaux minérales sur les sécrétions. Généralités 85
I. Action sur la sécrétion gastrique 86
II. Action sur la sécrétion biliaire.. 98

CHAPITRE IV. — Action sur les processus bactériens 115

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS 125